

SYNTHESE UND EIGENSCHAFTEN VON
DIHYDROFLAVIN-ANALOGEN
PYRIMIDO-BENZODIAZEPIN-DERIVATEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

im

Fachbereich Pharmazie

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ute Langheim

aus Hochheim

Berlin 1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533913_0039

SYNTHESE UND EIGENSCHAFTEN VON
DIHYDROFLAVIN-ANALOGEN
PYRIMIDO-BENZODIAZEPIN-DERIVATEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

im

Fachbereich Pharmazie

der Freien Universität Berlin



vorgelegt von

Ute Langheim

aus Hochheim

Berlin 1975



1. Gutachter: Prof. Dr. H. Fenner

2. Gutachter: Prof. Dr. A. Kreutzberger

Tag der mündlichen Prüfung: 17. 11. 1975

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie
der Freien Universität Berlin durchgeführt.

Für die Überlassung des Themas und Anregungen in der
Diskussion danke ich:

Helmut Fenner, Freie Universität Berlin

Theoretischer Teil

Einleitung.....	7
I. Synthesen von Aminomethylen-Verbindungen.....	18
II. Untersuchungen zur Darstellung von Pyrimido-benzo- diazepinen.....	27
1. Cyclisierungsversuche von N-unsubstituierten Aminomethylen-Verbindungen.....	27
2. Synthesen von N-substituierten Aminomethylen- Verbindungen und Untersuchungen zur Cyclisierung zu N(11)-substituierten Pyrimido-benzodiazepinen.....	35
III. Synthesen von Benzylidenaminourazilen.....	62
IV. Synthese von 6-Keto-pyrimido-benzodiazepin.....	66
1. Darstellung von 1,3-Dimethyl-benzoylaminourazilen.....	66
2. Cyclisierung zum 6-Keto-pyrimido-benzodiazepin.....	71
V. Zusammenfassung.....	76

Praktischer Teil..... 78

Allgemeine Angaben.....	80
Literaturverzeichnis.....	100
Lebenslauf.....	102

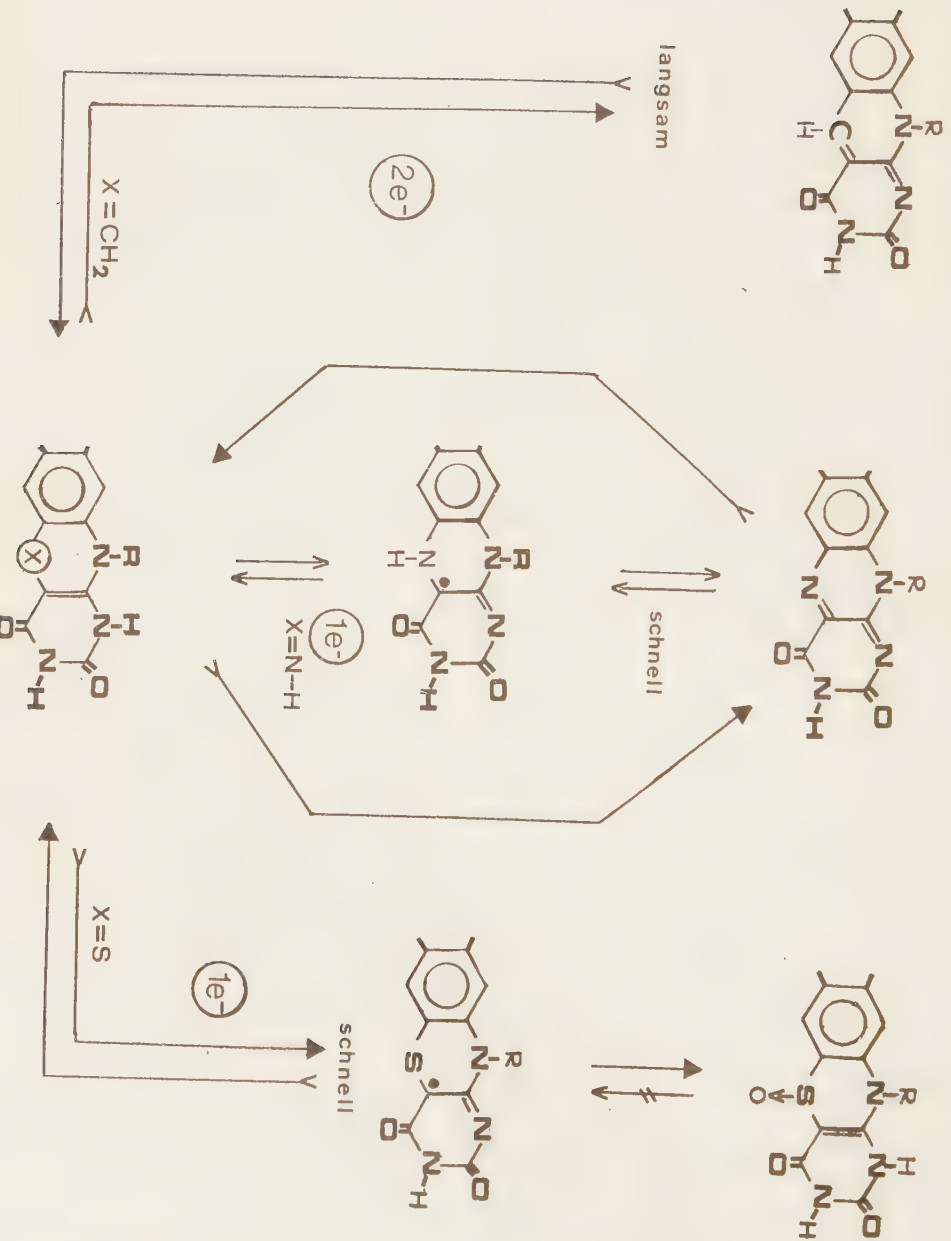
[Faint handwritten notes at the bottom of the page]

EINLEITUNG

Die bisher bekannt gewordenen Variationen des Redoxsystemes der Flavine bzw. Pteridine wurden mit der Absicht durchgeführt, unter ¹⁻⁶ Erhaltung des Pyrimidin-Anteiles und der redoxaktiven Teilstrukturen eine Modifikation durch Einführung isovalenter Gruppen herbeizuführen. Auf diese Weise wurden Pyrimidobenzothiazine, Pyrimidodihydrochinoline und Pyrimidothiazine erhalten, deren Eigenschaften in den verschiedenen Redoxstufen durch Vergleiche mit entsprechenden Flavinen bzw. Pteridinen aufgrund ihres spektralen Verhaltens ^{7,8} beschrieben wurden. Wie gezeigt werden konnte, ^{7,8} ändert sich in diesen Systemen die räumliche Anordnung der Deazaflavine bzw. Schwefel-analogen Dihydropteridine nur geringfügig - verglichen mit Flavinen bzw. Pteridinen - dagegen wird ihr Verhalten in Redoxreaktionen in ganz spezifischer Weise gekennzeichnet, was inzwischen auch durch Untersuchungen an verschiedenen Flavoproteinen ⁹⁻¹¹ nachgewiesen werden konnte.

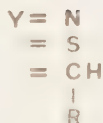
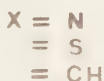
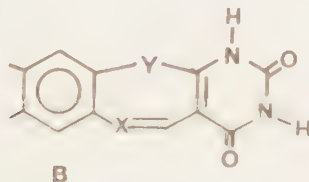
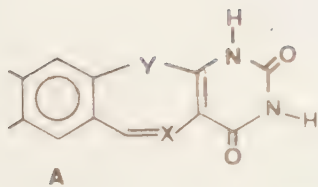
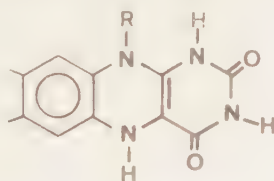
	FLAVINE	DEAZAFLAVINE	THIAFLAVINE
<u>RADIKALISCH</u> CHEMISCH	REVERS. DISPR.	IRREVERS. DISPR.	STABIL
PROTEIN - BINDUNG	STABIL	INSTABIL	
<u>OXIDIERT</u>	CHINOID	CHINOID (FLAVIN-ANALOG)	NICHT-CHINOID (SULFOXID -BILDUNG)
<u>REDUZIERT</u>	HYDROCHINOID	NICHT-CHINOID (NADH-ANALOG)	HYDROCHINOID (FLAVIN-ANALOG)

Tab.: 1



Schema: 1

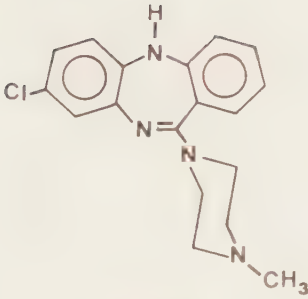
Als eine weitere Möglichkeit der Abwandlung des Flavin-Systems erschien sinnvoll, Flavin-Analoga zu synthetisieren, die zwar hinsichtlich der stereochemischen Moleküleigenschaften des Tricyclus vergleichbar sein sollten, jedoch in den für den Elektronen- und Gruppen-Transfer obligatorischen Strukturen keinen Flavin-Charakter aufweisen sollten. Um mit dem Flavochinon weitgehend ähnliche Substanzen aufzufinden, mußte bei der Synthese modifizierter Flavine davon ausgegangen werden, daß die Koplanarität des Tricyclus weitgehend erhalten bleiben sollte, aber die 5-Position im zentralen Pyrazin-Ringsystem funktional verändert werden sollte. Darüber hinaus sollten diese Flavin-ähnlichen Systeme alle Substituenten des Flavins besitzen, insbesondere die Ribityl-Substitution am Flavin-N(10). Neben dem Ribitylrest sollten diese Flavin-Analoga alle Strukturelemente enthalten, die für eine hydrophobe Wechselwirkung des Tricyclus als essentiell anzusehen sind. In der Annahme, daß Pyrimidobenzodiazepine, Pyrimidobenzothiazepine bzw. Pyrimidobenzoazepine diese notwendigen Eigenschaften besitzen, wurden Synthesewege für Tricyclen vom Typ **A** und **B** entwickelt.



Während im Flavin und den Deazaflavinen die 1- und 5-Position bzw. die 1- und 10-Position in einer Endiamin- und dazu analogen Struktur vorliegen und durch Reoxidation in entsprechende chinoide Systeme übergehen - wie in Tab. 1 und Schema 1 dargestellt - erhält man im Falle des Tricyclus der Pyrimidobenzodiazepin-Reihe ein Chromophor, in dem die Resonanz der o-Phenylendiamin-Struktur mit dem Pyrimidin-System aufgehoben ist.

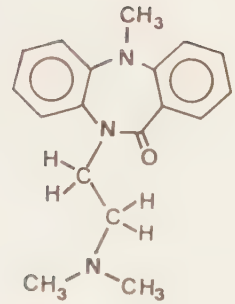
Aufgrund der zwischen dem o-Phenylendiamin-Anteil und dem über eine Methin-Brücke verknüpften Pyrimidin-System möglichen Mesomerie sollte eine ähnliche Koplanarität des Tricyclus wie in Flavochinonen gegeben sein. Daher sind solche variierten Flavine für Untersuchungen über die Bindungsaffinität an Flavoproteinen von Interesse.

Darüber hinaus weisen die Benzodiazepine Strukturelemente bekannter psychotrop wirksamer Pharmaka auf. Modifikationen des Benzodiazepins sind in großer Zahl in der Literatur beschrieben - u.a. auch mit Heterocyclen kondensierte Benzodiazepine (s.u.). Bei den bisher untersuchten Verbindungen dieser Substanzklasse findet man ein weites Spektrum hinsichtlich des psychotropen Wirkungsprofils. Aufgrund der in wichtigen biologischen Substanzen vorkommenden Pyrimidin-Struktur sollten Pyrimidobenzodiazepine günstige Voraussetzungen hinsichtlich ihres Verhaltens "in vivo" erwarten lassen.



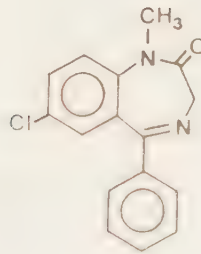
CLOZAPIN
(NEUROLEPTIKUM)

(LEPONEX^R)



DIBENZEPIN
(ANTIDEPRESSIVUM)

(NOVERIL^R)

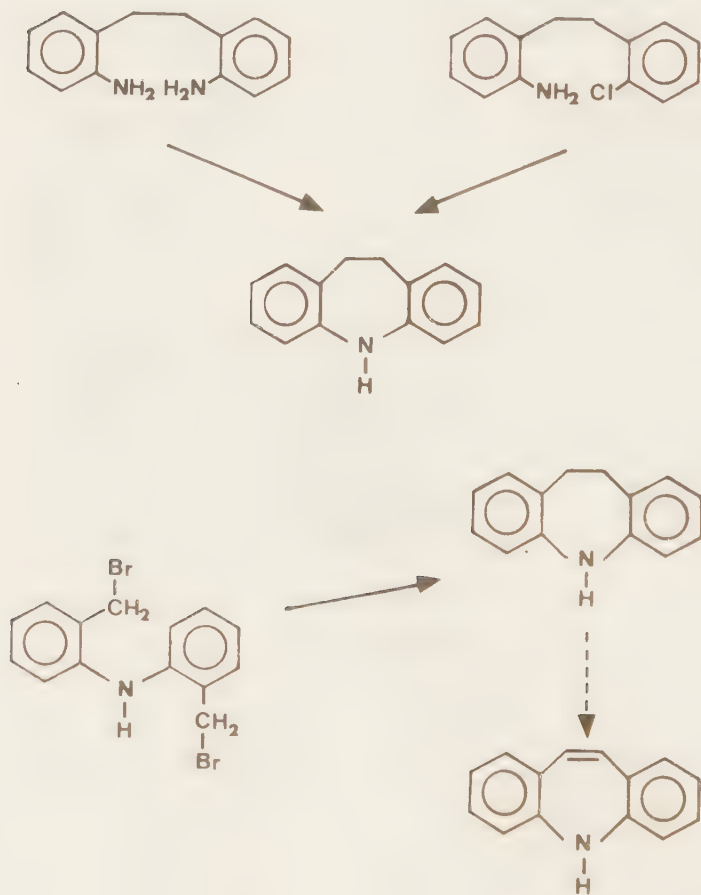


DIAZEPAM
(TRANQUILIZER)

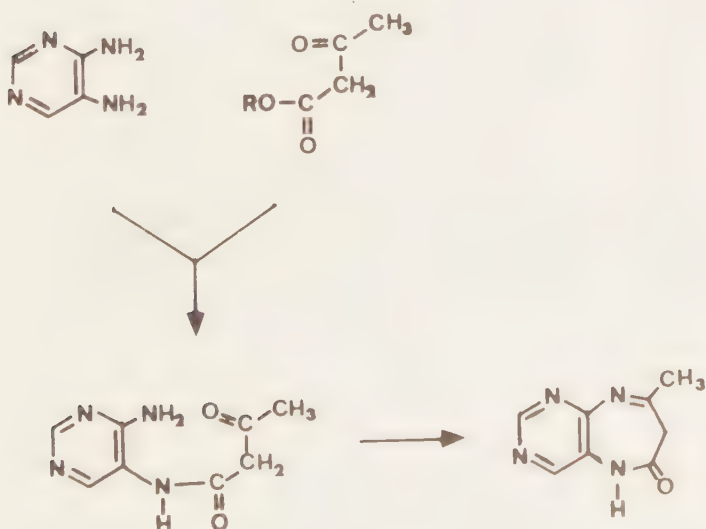
(VALIUM^R)

12

KRICKA u. LEDWITH beschrieben eine Reihe von Synthesemöglichkeiten zur Darstellung von Dibenzoazepinen. Die Cyclisierung zum Tricyclus gelang ausgehend von ortho-ständig über eine Äthylenbrücke verbundenen aromatischen Aminen bzw. von reaktionsfähigen Diphenylamin-Derivaten.



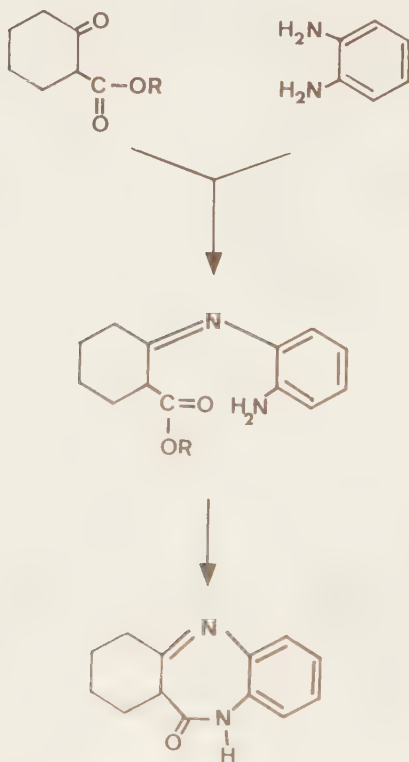
Entgegen der Vielzahl von Variationsmöglichkeiten im Falle der Synthese von Dibenzoderivaten lassen sich heterocyclisch substituierte Benzoazepine nur darstellen, wenn die eingesetzten Keto-Komponenten ausreichend reaktiv sind. Im einfachen Falle - z.B. bei gesättigten Diazepinen - gelingt der Ringschluß von β -Keto-¹³estern und 1,3-Diketonen in Reaktionen mit Äthylendiamin-Derivaten. Auch mit stark basischen heterocyclischen Aminkomponenten konnten eine Reihe von substituierten Diazepinen dargestellt werden.



Weniger leicht gelingt dagegen die Kondensation von aromatischen Diaminen mit cyclischen Carbonylverbindungen. Zwar sind die ringoffenen Vorstufen in diesen Fällen leicht zugänglich, der Ringschluß zu den gewünschten Diazepinen ist jedoch nur beim Einsatz von Perhydro-Derivaten möglich.

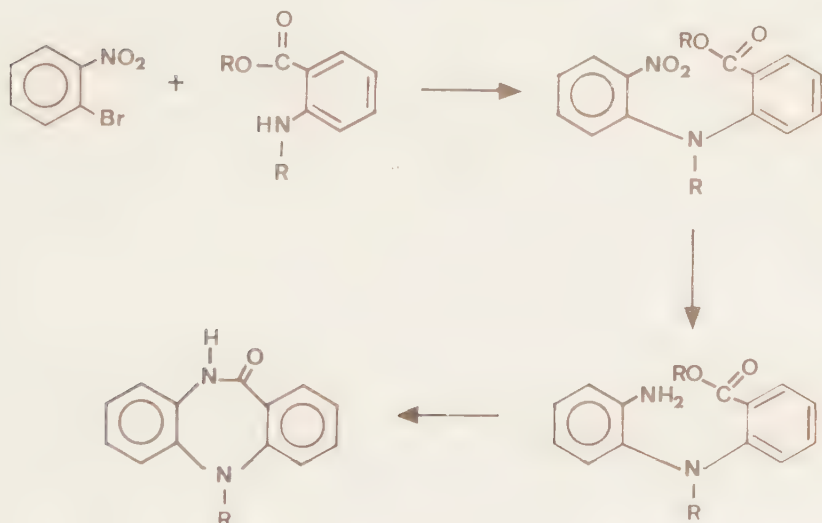
14

RIED u. DRAISBACH erhielten auf diesem Wege durch Kondensation von Cyclohexanon-carbonsäure-äthylester und o-Phenylen-diamin ein Ketimin, das durch rückfließendes Erhitzen in das 11-Oxo-1,2,3,4,10,11a-hexahydro-dibenzo-diazepin überführbar ist.

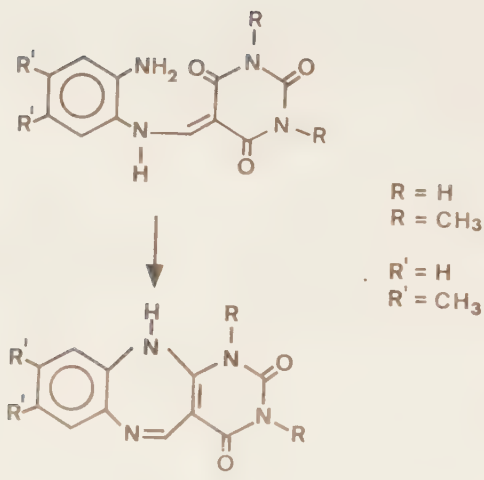


Auf einem anderen Wege konnten unter modifizierten ULLMANN-Bedingungen Dibenzodiazepin-Derivate erhalten werden.¹⁵ Hier hat sich durchweg die Anwendung der ULLMANN-Reaktion bewährt, bei der o-Brom-nitrobenzole und freie Anthranilsäuren in Gegenwart

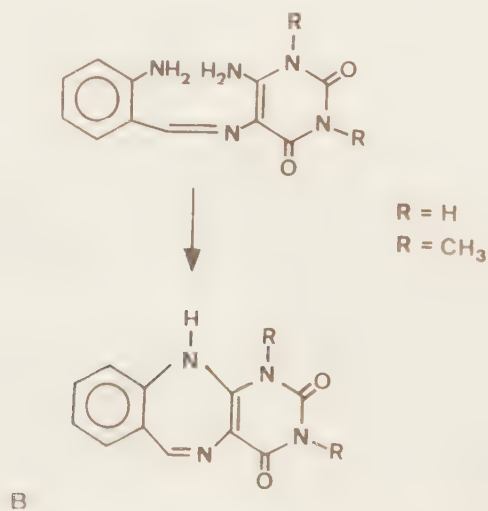
von Pottasche und katalytischen Mengen Kupferpulver in einem höheren Alkohol als Verdünnungsmittel kondensiert werden. Hierbei erfolgt zunächst die Umsetzung zu Diphenylamin-Derivaten, die dann einem Ringschluß zugänglich sind.



Erstens sollten Pyrimidobenzodiazepine vom allgemeinen Typ **A** durch Umsetzung von o-Phenylendiamin, Ortho-ameisensäuretriäthylester und Barbitursäuren über die Aminomethylen-Verbindungen mit ortho-ständigen cyclisierungsfähigen Substituenten zugänglich sein.



Als zweiter Syntheseweg erschien sinnvoll, entweder o-Nitrobenzaldehyd oder o-Nitrobenzoylchlorid und 5,6-Diaminouracil zum Azomethin bzw. Säureamid zu kondensieren, die nach Reduktion der Nitrogruppe zum Diazepin vom Typ B cyclisieren sollten.



Von diesen beiden möglichen Syntheseprinzipien erschien nach den aus der Literatur bekannten Umsetzungen zunächst der Einsatz von Aminomethylen-Vorstufen aussichtsreicher, da solche Verbindungen leicht nach dem schon von CLAISEN¹⁶ 1897 angewendeten allgemeinen Verfahren der Kondensation von Aminen, CH-aciden Verbindungen und Ortho-ameisensäuretriäthylester darstellbar sind.

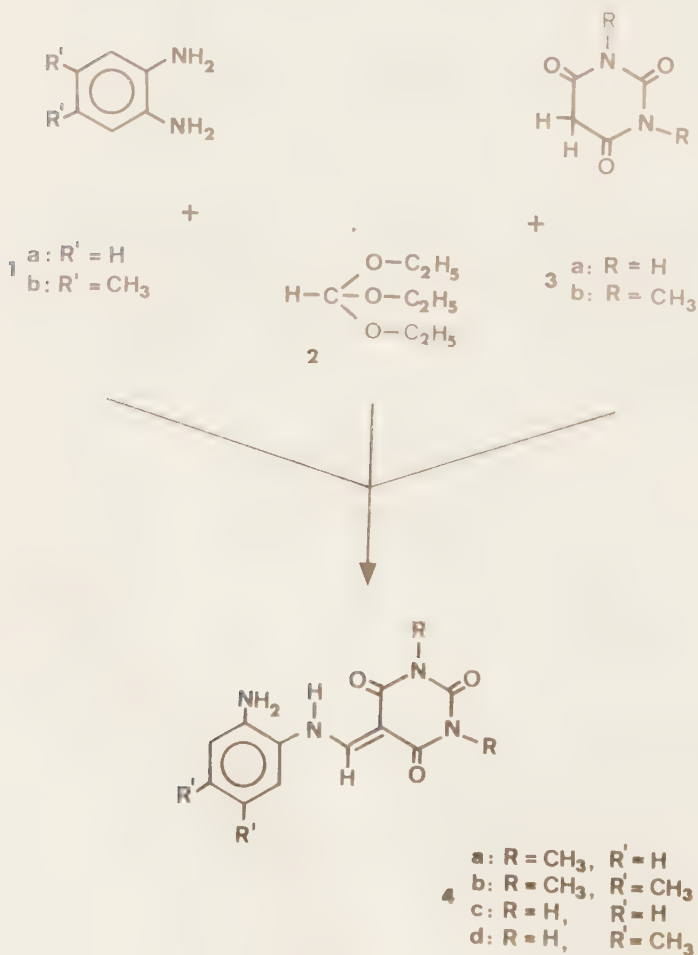
¹⁷
CLARK-LEWIS u. THOMPSON untersuchten ausführlich die Reaktivität verschiedener aromatischer Amine nach dem von CLAISEN beschriebenen Verfahren, bei dem Versuch zu Spirobarbitursäuren zu gelangen.

Diese Autoren isolierten auch eine Reihe von Nebenprodukten, ohne jedoch spektrale Daten und Strukturbeweise anzugeben.

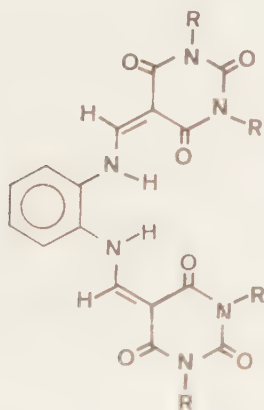
Zunächst war es daher erforderlich, den Reaktionsverlauf dieser Umsetzungen ausführlich zu untersuchen, um optimale Bedingungen zur Herstellung der Aminomethylen-barbitursäuren herauszufinden und die Abhängigkeit der Entstehung von Nebenprodukten vom Lösungsmittel, den molaren Verhältnissen der beteiligten Reaktionspartner, sowie der Kondensationstemperatur erklären zu können.

1. Synthesen von Aminomethylen-Verbindungen

Aminomethylen-Barbitursäuren vom allgemeinen Typ **4** sollten analog der von CLAISEN¹⁶ gefundenen und von CLARK-LEWIS u. THOMPSON¹⁷ näher untersuchten Syntheseverfahren zugänglich sein: z.B. durch Umsetzung von unsubstituierten (**1 a**) ($R' = H$) und methyl-substituierten o-Phenylendiaminen (**1 b**) ($R' = CH_3$) mit o-Ameisensäuretriäthylester (**2**) und Barbitursäure (**3 a**) bzw. 1,3-Dimethylbarbitursäure (**3 b**).

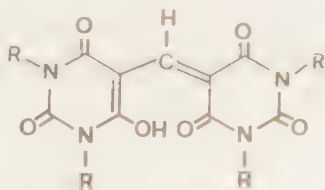


Die gewünschten Verbindungen wurden beim Erhitzen in Aethanol bzw. Dioxan in guten Ausbeuten erhalten, es zeigte sich jedoch, daß die Synthese nicht ausschließlich zu den erwarteten Produkten vom Typ **4** führte, sondern zusätzlich eine Reihe von Nebenprodukten entstanden. CLARK-LEWIS u. THOMPSON¹⁷ beschrieben als Nebenreaktion die Umsetzung zu o-Phenylendi-(5-aminomethylen-1,3-dimethylbarbitursäure)(**5 b**), eine analoge Reaktion fand auch beim Einsatz von Barbitursäure statt und führte zu **5 a**.



5 a: R = H
b: R = CH₃

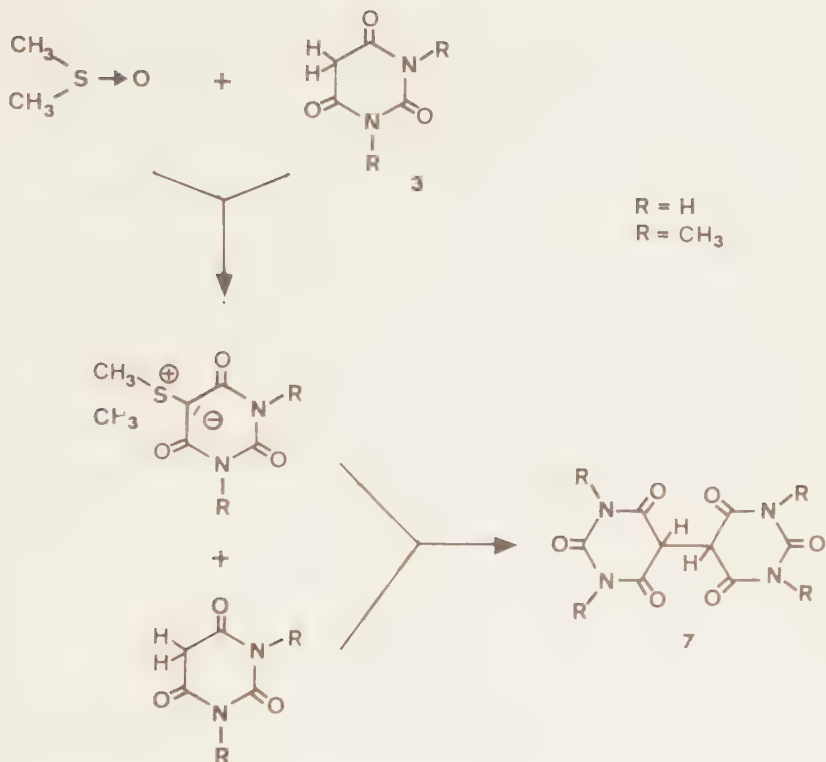
Zusätzlich wurden Verbindungen isoliert, die durch Massenspektren¹⁸ und den mit der Literatur übereinstimmenden Festpunkten als die Bismethine der Barbitursäuren von der Struktur **6** charakterisiert werden konnten.



6 a: R = H
b: R = CH₃

Die Ausbeute an den gewünschten Aminomethylen-Verbindungen konnte durch Variation der eingesetzten molaren Mengen erhöht werden. Wenn die Aminkomponente im Überschuß eingesetzt wurde, konnte die Konkurrenzreaktion der Barbitursäuren mit o-Ameisensäuretriäthylester (**2**) zu den Bismethinen (**6**) verhindert werden. Vergleichsweise ungünstiger verlief die Reaktion beim Einsatz von N-unsubstituierter Barbitursäure (**3 a**) aufgrund ihrer geringen Löslichkeit in den anwendbaren Lösungsmitteln. Im Vergleich zur Produktverteilung bei der Reaktion mit 1,3-Dimethylbarbitursäure (**3 b**) zeigten sich Unterschiede in der Ausbeute an substituierten und nicht substituierten o-Phenylendiamin-Derivaten, wobei auch äquimolare Mengen der drei Komponenten nur wenig der 3,4-Dimethyl-o-phenylendiamin-Produkte lieferte. Durch DC-Analyse wurde nachgewiesen, daß außer Reaktionen zu den schon bekannten Produkten noch eine Vielzahl von Konkurrenzreaktionen zwischen den eingesetzten Komponenten ablaufen. Es war zu beobachten, daß o-Phenylendiamin (**1 a**) bzw. 3,4-Dimethyl-o-phenylendiamin (**1 b**) unter Autoxidation intensiv gefärbte Produkte bildeten, wahrscheinlich Dimere und Polymere.

Beim Versuch, die Darstellung der Aminomethylen-Verbindungen in unsubstituierter Barbitursäure in DMSO durchzuführen, wurde gefunden, daß unter diesen Bedingungen nicht die gewünschte 3-Komponentenreaktion abläuft, sondern sich DMSO selbst an der Reaktion unter Bildung des Barbitursäure-Ylids beteiligt und Folgereaktionen dieser reaktiven Verbindung eintreten. Bei überschüssigem Substrat wurde z.B. die nur über die Ylid-Zwischenstufe mögliche 5,5'-Bis-barbitursäure (**7**) isoliert, was als Beweis dafür angesehen werden kann, daß die beiden anderen eingesetzten Komponenten nicht in die Reaktion eingehen.¹⁹⁻²³

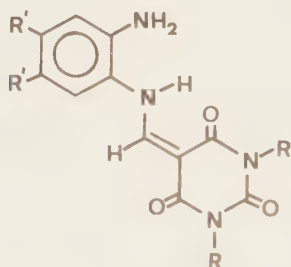


Durch weitere Variationen des Lösungsmittels wurde festgestellt, daß beim rückfließenden Erhitzen in Dioxan die gewünschten Aminomethylen-Verbindungen in guten Ausbeuten zu erhalten sind und eine Abtrennung der Nebenprodukte durch fraktionierte Kristallisation möglich ist.

Von CLARK-LEWIS u. THOMPSON werden nur Schmelzpunkte der von ihnen dargestellten Verbindungen erwähnt. Eine genauere Bestätigung der angegebenen Struktur bzw. Charakterisierung durch Massenspektroskopie, sowie durch NMR-, IR- und UV-Spektren wurde zu den von den Autoren angegebenen Strukturen durchgeführt.

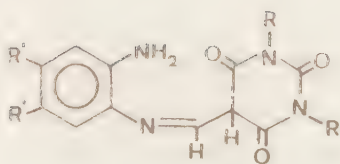
Von den möglichen tautomeren Strukturen **A**, **B** oder **C** lassen sich durch Kernresonanzspektren alle untersuchten Verbindungen eindeutig der Endiaminstruktur **A** zuordnen.

4

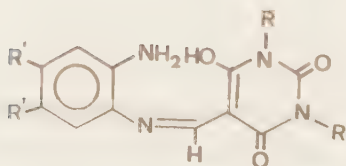


A

R = H
 R = CH₃
 R' = H
 R' = CH₃



B



C

Die charakteristischen Signale, die diese Struktur belegen, sind die beiden Dubletts für das jeweilige CH-Proton bei $\delta = 8,4$ ppm und das NH-Proton bei $\delta = 11,6$ ppm. Das 4-Protonen-Multipllett der Aromaten wird bei $\delta = 6,5 - 7,4$ ppm registriert, die o-ständige Aminogruppe wird im Falle der Verbindung **4a** ($R = \text{CH}_3$, $R' = \text{H}$) bei $\delta = 5,2$ ppm, im Falle der Verbindung **4d** ($R = \text{H}$, $R' = \text{CH}_3$) bei $\delta = 3,5$ ppm angezeigt. Ein angespaltenes 6-Protonen-Singulett für die Pyrimidin-N-Methyl-Protonen erscheint bei $\delta = 3,2$ ppm. Im Falle der Reihe $R' = \text{CH}_3$ findet sich ein 6-Protonen-Singulett bei $\delta = 2,1$ ppm und die Aromatsingulettts bei $\delta = 6,7$ ppm und $\delta = 7,1$ ppm. Im Falle der unsubstituierten Pyrimidinstrukturen **4c** und **4d** zeigen die NH-Protonen in 1- und 3-Stellung jeweils ein verbreitertes Singulett bei $\delta = 10,6$ ppm und $\delta = 10,8$ ppm.

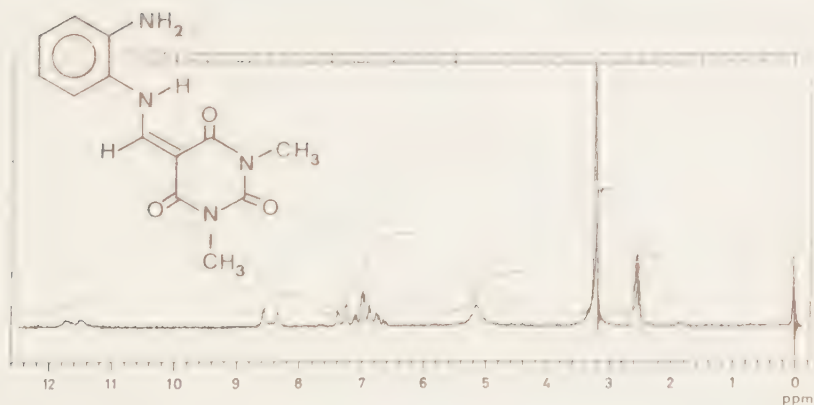


Abb.: 1 NMR-Spektrum von **4a** gemessen in DMSO

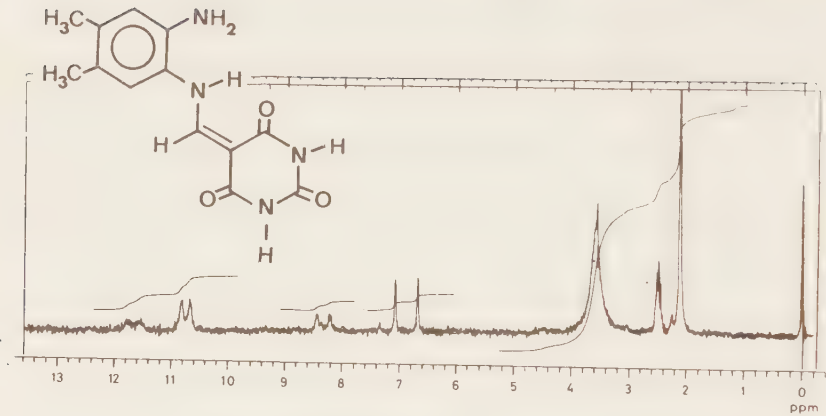


Abb.: **2** NMR-Spektrum von **4d** gemessen in DMSO

Beim $\text{H} \rightarrow \text{D}$ -Austausch in $\text{CF}_3\text{COOD/DMSO}$ fällt das Dublett für die Methingruppe zu einem Singulett bei $\delta = 8,3$ ppm zusammen und das Signal des NH-Protons bei $\delta = 11,6$ ppm verschwindet.

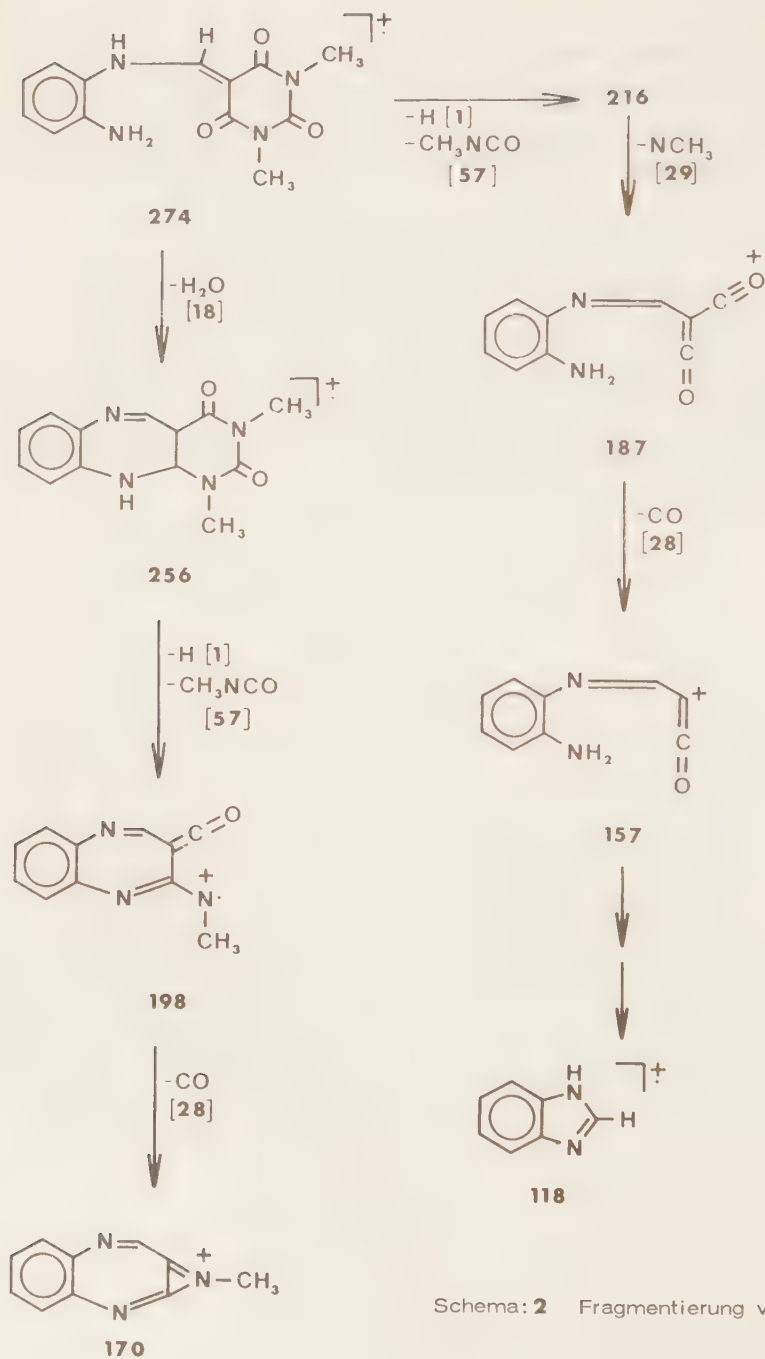
Im Falle der ebenfalls zu diskutierenden Enaminstruktur **B** müßte ein im tieferen Feld liegendes Dublett für das Proton des C (5) der Barbitursäure auftreten und keine Kopplung des Enaminprotons mit einem NH-Proton nachweisbar sein, was auch für die damit in Tautomerie stehende Enolstruktur **C** gilt.

Im übrigen befindet sich die getroffene Strukturzuordnung im Einklang mit einer Vielzahl von Beispielen ähnlicher Aminomethylen-Verbindungen.

Aus IR-Spektren ergaben sich keine zusätzlichen Hinweise für das Vorliegen der durch NMR-Spektren gesicherten Strukturen.

Die UV-Spektren zeigten mit ihren λ_{max} -Werten bei 203 und 250 nm ein ebenfalls auf die Endiaminstruktur hinweisendes Chromophor. (s.S. 31)

Auffällig ist im Massenspektrum das Schlüsselbruchstück von M-18 (H_2O), was für eine Cyclisierung zum Pyrimidobenzodiazepin spricht. Die weitere Fragmentierung zeigt für alle beschriebenen Aminomethylen-Verbindungen **4a-d** die gleichen charakteristischen Bruchstücke. Alternativ dazu werden Fragmente gefunden, die auf einen Abbau der Aminomethylen-Verbindung ohne vorherige Cyclisierung hinweisen.



Schema: 2 Fragmentierung von 4a

II. Untersuchungen zur Darstellung von Pyrimido- benzodiazepinen

II.1. Cyclisierungsversuche von N-unsubstituierten Aminomethylen-Verbindungen

Als Reaktionsbedingungen für die Cyclisierungsversuche zu Pyrimidobenzodiazepinen wurden die in der Literatur beschriebenen Syntheseverfahren der Dibenzodiazepine gewählt. Nach HUNZIKER und Mitarbeitern²⁴ erfolgt der Ringschluß zu Dibenzodiazepinen nach der BISCHLER-NAPIERALSKI-Reaktion mit Polyphosphorsäure oder POCl_3 in Toluol in guten Ausbeuten.

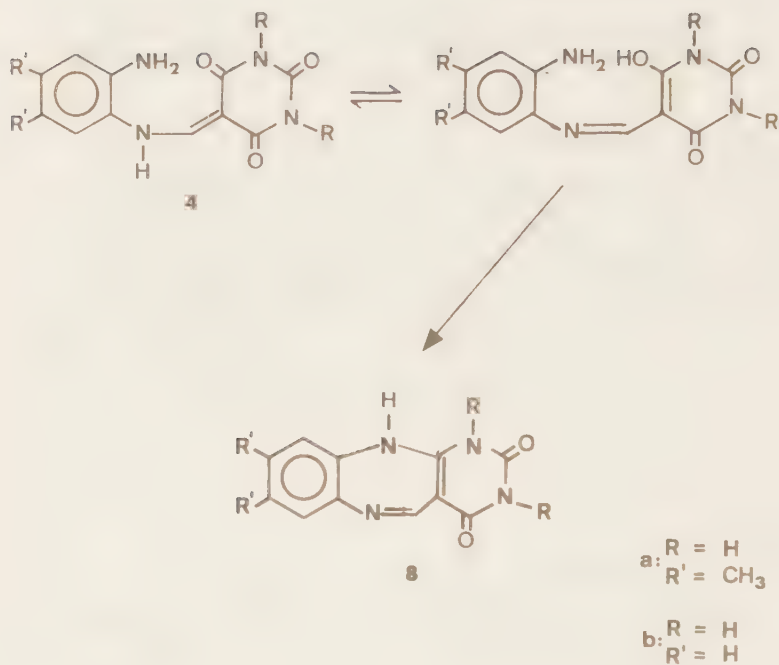
RIED u. DRAISBACH¹⁴ bedienten sich bei der Darstellung der Hexahydro-dibenzodiazepine drei verschiedener Methoden:

- a) Zusammenschmelzen der Komponenten $\leq 200^\circ\text{C}$
- b) 1 1/2 stündiges Erhitzen bei der Siedetemperatur einer der Ausgangskomponenten
- c) dreistündiges Kochen in alkoholischer Salzsäure.

HUNZIKER und Mitarbeiter¹⁵ erhielten Vertreter der Dibenzodiazepin-Reihe durch thermische Cyclisierung, z.B. durch rückfließendes Erhitzen in Xylol.

Für einige Derivate dieser Stoffklasse werden von denselben Autoren¹⁵ Basen-katalysierte Cyclisierungsverfahren beschrieben, z.B. mit Natriumamid in Dioxan.

Als für eine Wasserabspaltung günstige tautomere Struktur der Verbindung vom Typ **4** sind die Aminomethylen-Struktur und die Enolstruktur zu diskutieren. Als die bevorzugte Struktur für die Cyclisierung ist die Enolstruktur anzusehen, in der eine Azomethin-Verbindung vorliegt.



Es wurden vier Cyclisierungsmethoden näher untersucht:

- 1) Thermische Dehydratisierung
- 2) Dehydratisierung mit geeigneten Reagentien
- 3) Elektrophile Katalyse
- 4) Nucleophile Katalyse.

1.a. Die Substanzen **4a-d** wurden 40 Stunden in Xylol am Wasserabscheider rückfließend erhitzt. DC- und spektrale Untersuchungen zeigten, daß sich die Verbindungen nicht verändert hatten.

1.b. Die Vertreter der Reihe der N-unsubstituierten Pyrimidin-Strukturen **4c,d** wurden in DMSO zwölf Stunden bei 120°C gehalten und nach dem Erkalten auf Eis gegossen. Im Falle der Verbindung **4d** ($R' = \text{CH}_3$, $R = \text{H}$) wurde ein bräunlicher, amorpher Niederschlag isoliert, der bei der DC-Analyse mehrere Flecken aufwies. Nach mehrfachem Kochen in Wasser wurde eine unlösliche Verbindung **8a** erhalten.

Im NMR-Spektrum von **8a** fehlt die NH-CH-Kopplung, wie sie für die ringoffene Verbindung charakteristisch ist, dafür tritt ein CH-Singulett bei $\delta = 9,2$ ppm auf. Ein verbreitertes 2-Protonen-Singulett für die Protonen am N'(6) und N(11) erscheint bei $\delta = 9,8$ ppm, das N(3) - H des Pyrimidin-Anteils wird bei $\delta = 12,7$ ppm und die beiden aromatischen Protonen jeweils bei $\delta = 6,7$ ppm bzw. $\delta = 7,5$ ppm registriert. Ein 6-Protonen-Singulett für die beiden Methylgruppen am Aromaten findet sich bei $\delta = 2,3$ ppm.

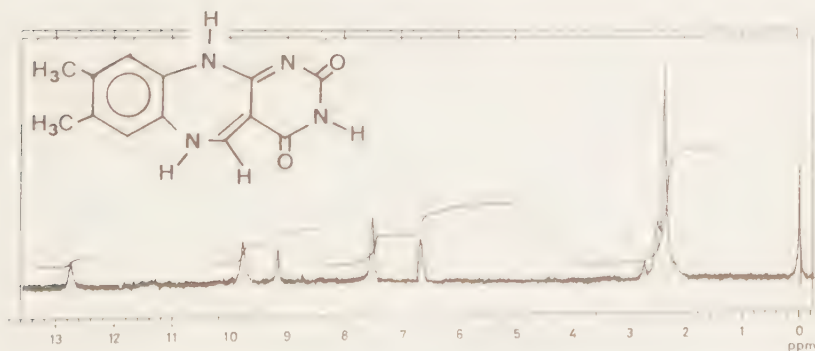


Abb.: 3 NMR-Spektrum von **8a** gemessen in DMSO

Entgegen der Annahme, daß das Vorliegen einer Enolstruktur und der damit sich ausbildenden Azomethinstruktur essentiell für die Cyclisierung zum Pyrimidobenzodiazepin-System sein sollte, zeigt die Struktur des erhaltenen Systems, daß im Falle der NH-unsubstituierten Pyrimidine neben der oben diskutierten Enol- bzw. Azomethinstruktur eine zusätzliche Tautomerie auftritt. Hierbei besteht ein Gleichgewicht zwischen einer N(1)-H-Struktur und einer C(6)-OH-Struktur. In dem daraus entstehenden Cyclisierungsprodukt liegt zwar die Aminomethylenstruktur vor, jedoch ist eine Kopplung des NH mit dem CH wegen der räumlichen Anordnung des Tricyclus nicht möglich, da sich die Protonen jeweils oberhalb bzw. unterhalb der Ringebene befinden.

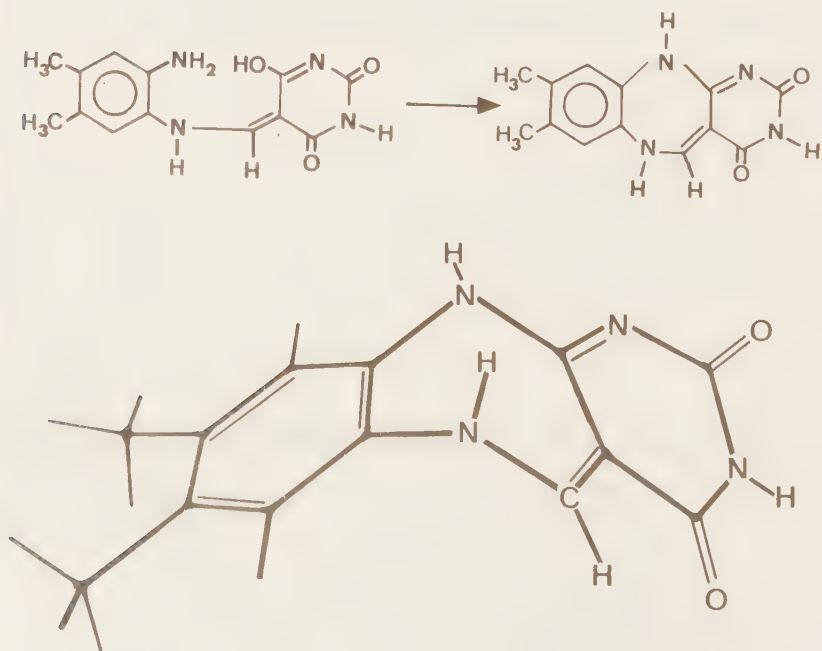


Abb.: 4 Sterische Abbildung von **8a**

Deutlich unterscheidet sich die cyclisierte Verbindung von der Ausgangsverbindung auch in ihrem spektralen Verhalten: die langwellige Absorption zeigt ein Maximum bei 330 nm.

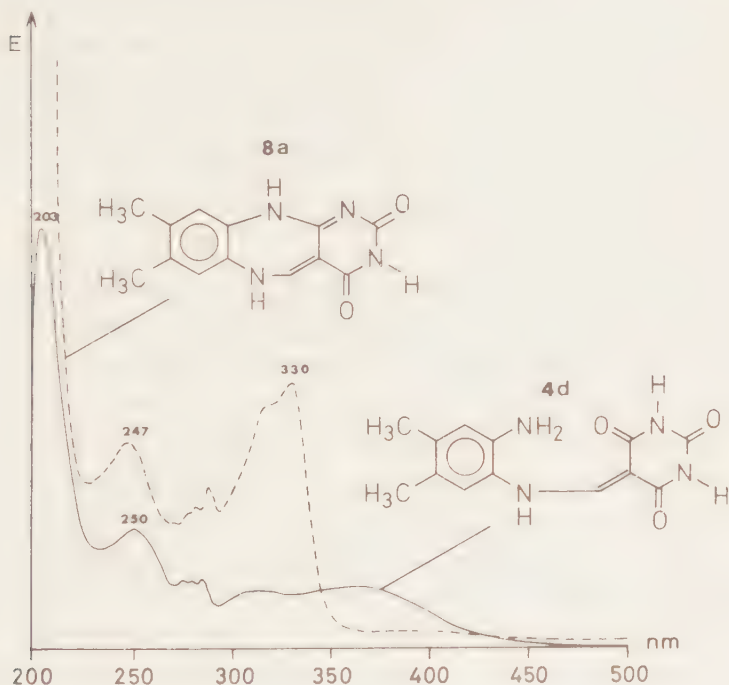
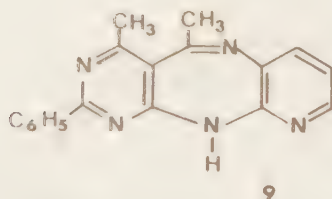


Abb.: 5 UV-Spektren von **4d** und **8a** gemessen bei pH 7

1.c. In Diphenyläther wurden die Substanzen langsam auf ca. 200° C erwärmt und zwei Stunden bei konstanter Temperatur gehalten. Nach dem Erkalten wurde mit Ligroin gereinigt. Es wurden weiße Niederschläge isoliert, die jeweils als die schon bei anderen Umsetzungen erhaltene o-Phenylendi-(5-aminomethylen-barbitursäure)(**5a**) bzw. o-Phenylendi-(5-aminomethylen-1,3-dimethyl-barbitursäure)(**5b**) identifiziert werden konnten.

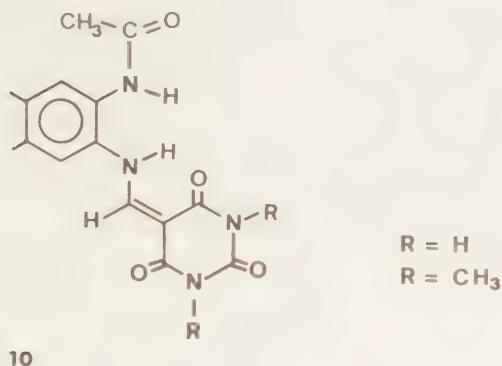
1.d. Der Versuch durch Schmelze zur Cyclisierung zu gelangen, wurde nur bei den Substanzen der Dimethylbarbitursäure-Reihe(4a,b) vorgenommen, da die der Barbitursäure-Reihe durchweg einen Schmelz- oder Zersetzungspunkt oberhalb 300°C haben und sich somit für diese Methode nicht eigneten. Die Substanzen wurden in fein verriebener Form ca. 2 Stunden auf einer Temperatur kurz oberhalb ihres Schmelzpunktes gehalten. Bei der Aufarbeitung wurde hauptsächlich Ausgangssubstanz zurückgewonnen. Die in geringen Anteilen angefallenen Nebenprodukte konnten nicht als Cyclisierungsprodukte identifiziert werden.

Ein weiterer Versuch - Zusammenschmelzen von Hydroxymethylenbarbitursäuren und den o-Phenylendiamin-Derivaten - führte ausschließlich zu den ringoffenen Verbindungen der allgemeinen Struktur 4. Diese Versuche zeigen, daß auch unter extremen Bedingungen eine thermische Cyclisierung zu den gewünschten Pyrimido-benzodiazepinen nicht gelingt. Unter ähnlichen Bedingungen gelang ATTAR et al.²⁵ die Cyclisierung zu dem Pyrido-pyrimido-diazepin(9). Auch diese Autoren berichten über Zersetzungen als Nebenreaktion zur Cyclisierung.



2. Die zweite Versuchsreihe wurde mit Hilfe wasserentziehender Reagentien durchgeführt, sowohl in Toluol mit POCl_3 , als auch in Acetanhydrid/Eisessig.

Mit POCl_3 konnten wiederum nur die Ausgangsverbindungen isoliert werden. In Anwesenheit von Acetanhydrid bildeten sich nach längerem rückfließenden Erhitzen die Acetylierungsprodukte 10.



3. In Analogfällen bei aromatischen Verbindungen gelingt durch Erhitzen der entsprechenden Aminkomponenten in Phosphorsäure oder Schwefelsäure Cyclisierung. Daher wurde versucht, in ähnlicher Weise die Aminomethylen-Verbindungen umzusetzen. Untersuchungen zur Wasserabspaltung unter Einwirkung von Säuren wurden unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

a.) rückfließendes Erhitzen in DMSO in Anwesenheit von Eisessig
 b.) rückfließendes Erhitzen in Toluol in Anwesenheit von
 p-Toluolsulfonsäure

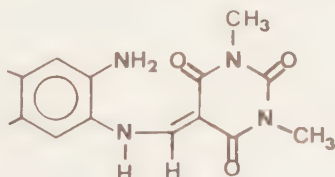
c.) rückfließendes Erhitzen in methanolischer Salzsäure
 Unter allen genannten Versuchsbedingungen erfolgte keine Cyclisierung, so daß schließlich versucht wurde, in konzentrierter Schwefelsäure eine Dehydratisierung zu erreichen. Selbst beim Erwärmen in konzentrierter Schwefelsäure im siedenden Wasserbad wurden die Substanzen in unveränderter Form zurückbehalten.

4. Nachdem alle Versuche zur Cyclisierung durch saure Katalyse fehlgeschlagen waren, wurden eine Reihe von Basen auf ihre Reaktionsfähigkeit in Cyclisierungsreaktionen untersucht. Die Verbindungen wurden sowohl mit äquimolaren Mengen Natriumamid in Toluol 24 Stunden rückfließend erhitzt, als auch in einer Lösung in Dimethylformamid mit Natriumamid als Hilfsbase im Bombenrohr. Bei der Aufarbeitung wurde in beiden Fällen die Ausgangssubstanz zurückgewonnen. Bei Temperaturen über 200°C im Bombenrohr wurden die Verbindungen zersetzt.

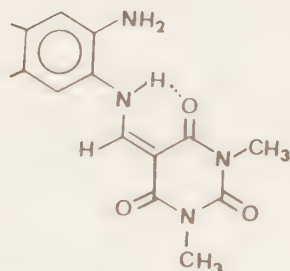
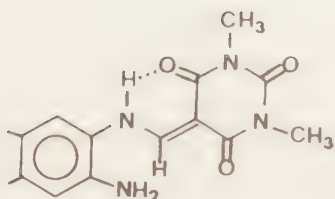
Auch das Erhitzen in Anwesenheit von Natriumalkoholat²⁶ (42 Stunden bei 100°C) führte zu keinem Erfolg.

11.2. Synthesen von N-substituierten Aminomethylen- Verbindungen und Untersuchungen zur Cyclisie- rung zu N(11)-substituierten Pyrimidobenzo- diazepinen.

Als mögliche Ursache für den negativen Verlauf der Cyclisierungsversuche im Falle der N-CH₃-Verbindungen ist zu diskutieren, daß die Ausbildung der für eine Cyclisierung günstigen Enolstruktur - wie sie im Falle der N(1)-H-Verbindung gegeben ist - durch die Blockierung der N(1)-Funktion nicht erfolgen kann und somit die Cyclisierungstendenz des Systems herabgesetzt ist. Gleichzeitig wird die Cyclisierung durch die sterische Anordnung des Pyrimidinringes erschwert, da er bevorzugt in einer trans-Anordnung vorliegt, in der Wasserstoffbrückenbindungen des Methin-H und des N-H über die C = O-Funktionen ausgebildet werden.



CIS - Anordnung



TRANS - Anordnung

Als eine möglicherweise günstige Abwandlung der Aminomethylen-Strukturen unter Aufhebung der trans-Fixierung bot sich die Einführung von Substituenten an der freien Aminogruppe an.

Die Reaktivität der freien Aminogruppe erwies sich als zu gering für eine direkte Alkylierung. Es wurde deshalb versucht, nach vorheriger Tosylierung zu alkylieren in der Absicht, bei der Abspaltung des Tosylrestes im sauren Medium gleichzeitig eine Cyclisierung zu erreichen. In Pyridin gelang die Tosylierung in guten Ausbeuten. Die Struktur der hellgelben Verbindung **11** wurde durch spektrale Daten (Massen-, NMR- und IR-Spektren) bestätigt.

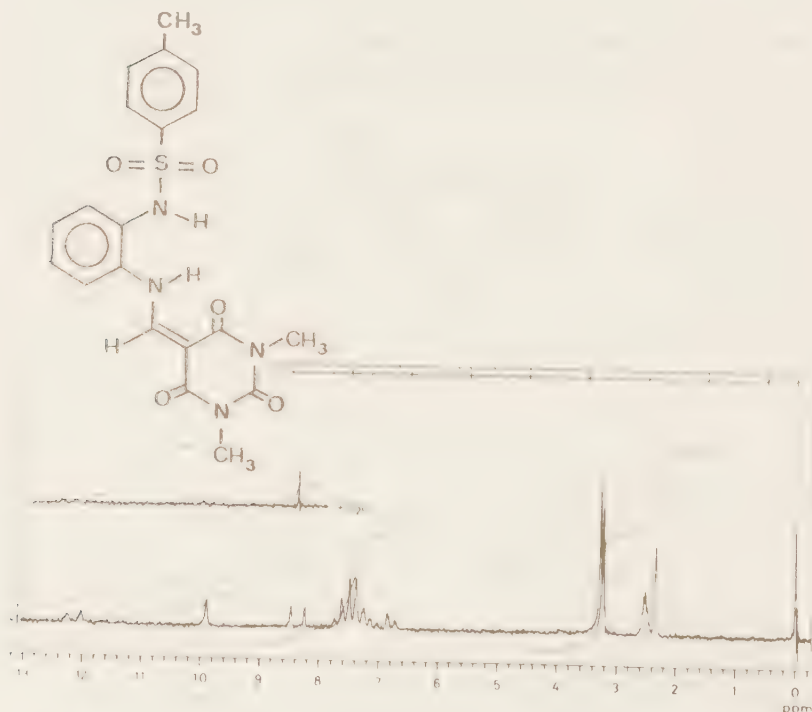


Abb.: 6 NMR-Spektrum von **11** gemessen in DMSO

Das NMR-Spektrum von **11**, gemessen in DMSO, weist für die beiden N-Methylgruppen des Pyrimidinringes ein angespaltenes 6-Protonensingulett bei $\delta = 3,2$ ppm auf. Der Aromatenbereich erstreckt sich als 8-Protonenmultiplett von $\delta = 6,5 - 7,7$ ppm, das Dublett des NH-Protons der Aminomethylengruppe wird bei $\delta = 12,2$ ppm, das des CH-Protons bei $\delta = 8,4$ ppm registriert, das am Aromaten o-ständige NH-Proton erscheint als Singulett bei $\delta = 9,9$ ppm, die Methylgruppe am Aromaten des Tosylrestes als 3-Protonensingulett bei $\delta = 2,4$ ppm.

Im Massenspektrum tritt neben dem Molpeak $M^+ = 428$ als erstes Fragment eine Masse von $M - 155$ auf, was auf die Abspaltung des Tosylrestes schließen läßt. Nachfolgend trat der für die Aminomethylenstruktur typische Fragmentierungsmechanismus auf.

Die tosylierte Verbindung erwies sich in den durchgeführten Alkylierungsreaktionen als sehr reaktionsfähig. Mit Kaliumcarbonat in Dimethylformamid erfolgte Salzbildung, was an der Verfärbung der hellgelben Lösung zu erkennen war. Die Alkylierung mit den Methyl-, Äthyl-, Propyl-, iso-Propyl-, n-Butyl- und n-Amylhalogeniden lieferte die Verbindungen **12 a - f**, die als N-Tosyl-N-Alkyl-Derivate aufgrund ihrer spektralen und analytischen Daten identifiziert werden konnten.

In den Massenspektren von **12 a - f**, kann die Abspaltung des Tosylrestes und die parallel verlaufende Fragmentierung der Alkylseitenkette verfolgt werden. Anschließend wird die Fragmentierung der Aminomethylenverbindung beobachtet. (s.S.26)

Die NMR-Spektren der Verbindungen **12 a – f** zeigen in allen Fällen die für die Protonen der entsprechenden Alkylreste typischen Kopplungen.

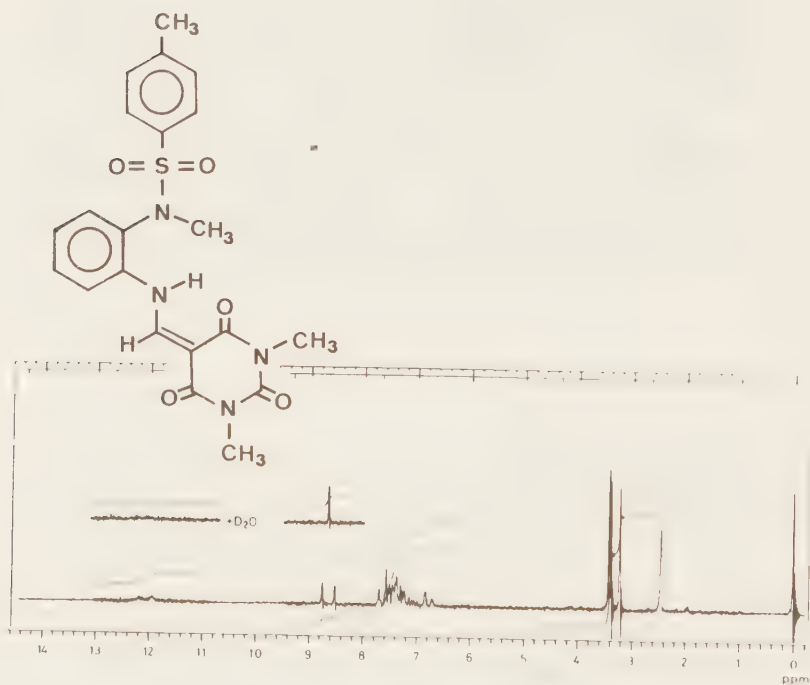
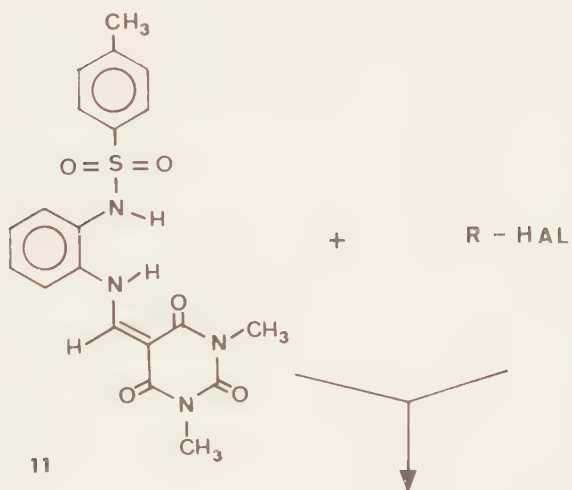
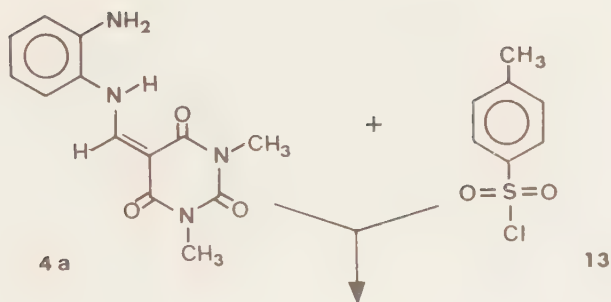


Abb.: **7** NMR-Spektrum von **12 a** gemessen in CDCl_3



a: R = METHYL-

b: = AETHYL-

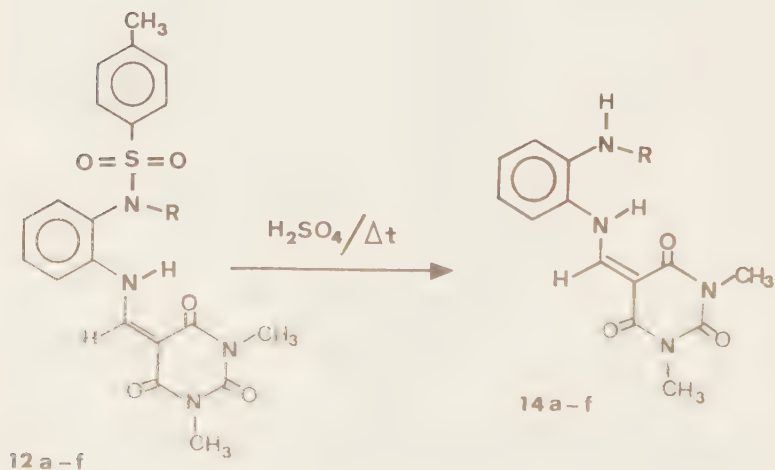
c: = n-PROPYL-

d: = iso-PROPYL-

e: = n-BUTYL-

f: = n-AMYL-

Die Detosylierung wurde zunächst in konzentrierter Schwefelsäure durch dreitägiges Rühren bei Zimmertemperatur versucht, es fand jedoch keine Reaktion statt. Die Lösung wurde daraufhin 3 Stunden im siedenden Wasserbad belassen, nach dem Erkalten auf Eiswasser gegossen und mit konzentriertem Ammoniak behandelt. Auf diese Weise konnten in sehr guten Ausbeuten gelbe Verbindungen isoliert werden **14 a - f**.



a: R = METHYL -

b: = AETHYL -

c: = PROPYL -

d: = iso-PROPYL -

e: = n - BUTYL -

f: = n - AMYL -

Die Strukturen der N-Alkylderivate **14 a-f** wurden mit Hilfe von Massen-, NMR- und IR-Spektren und Vergleich mit den N-Tosyl-Verbindungen bewiesen. Eine Cyclisierung war jedoch in keinem Falle zu beobachten. In den Massenspektren konnten identische Fragmentierungen verzeichnet werden. Nach Abspaltung der Alkylreste tritt ein intensiver Peak für die Aminomethylenstruktur auf, die dann nach dem beschriebenen Mechanismus fragmentiert. In den NMR-Spektren diente als Beweis für die Detosylierung in den Verbindungen **14 a-f** das in allen Fällen auftretende verbreiterte Signal für das NH-Proton bei $\delta = 3,5$ ppm, welches zum Teil mit dem Registrierbereich der N(1)- und N(3)-Methylgruppen zusammenfällt.

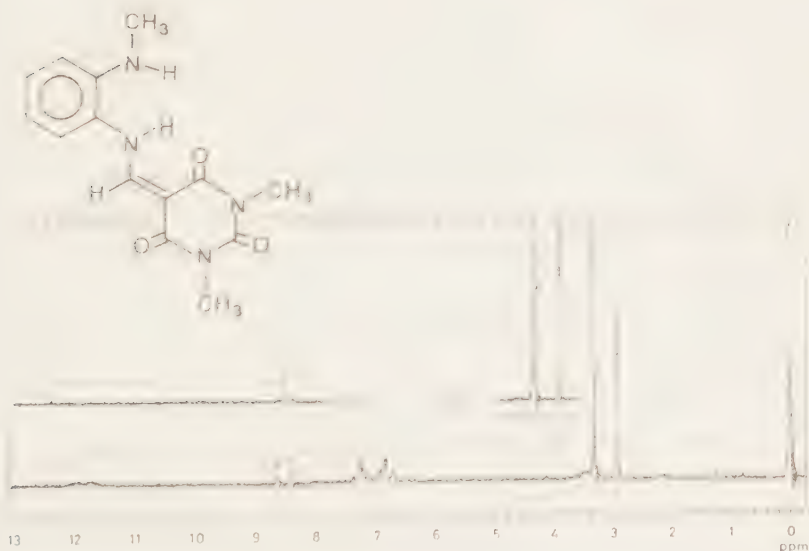


Abb.: 8 NMR-Spektrum von **14a** gemessen in CDCl_3

In Anlehnung an Dibenzodiazepine vom Typ des Clozapins und des Dibenzepins sollte die Synthese eines Pyrimidobenzodiazepins mit einem für eine psychotrope Wirkung wichtigen Substituenten am N(11) gelingen.

Als Ausgangssubstanzen dienten die N-Tosyl-substituierte Verbindung **11** und 1-N,N-Dimethyl-3-chlor-propan (**15**). Die Darstellung erfolgte in guten Ausbeuten zu **16**.

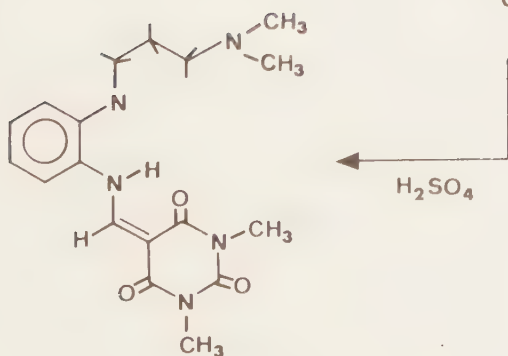
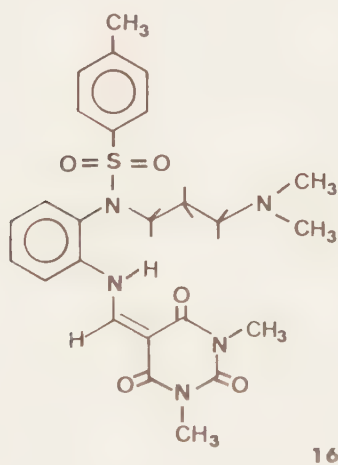
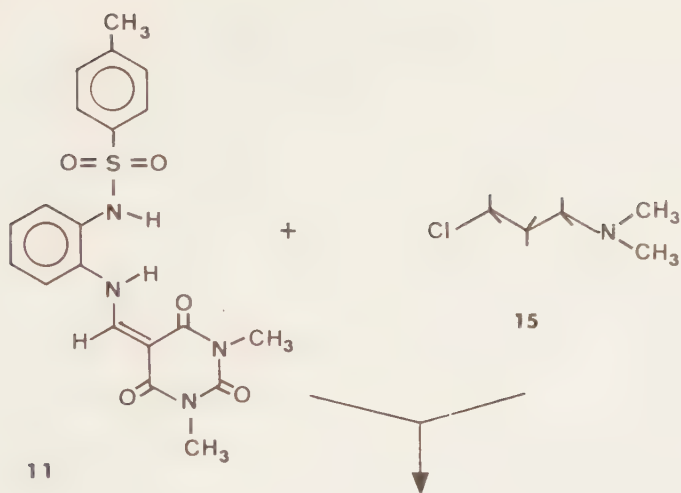
Die Struktur der gewünschten Verbindung **16** wurde durch analytische und spektrale Daten bestätigt.

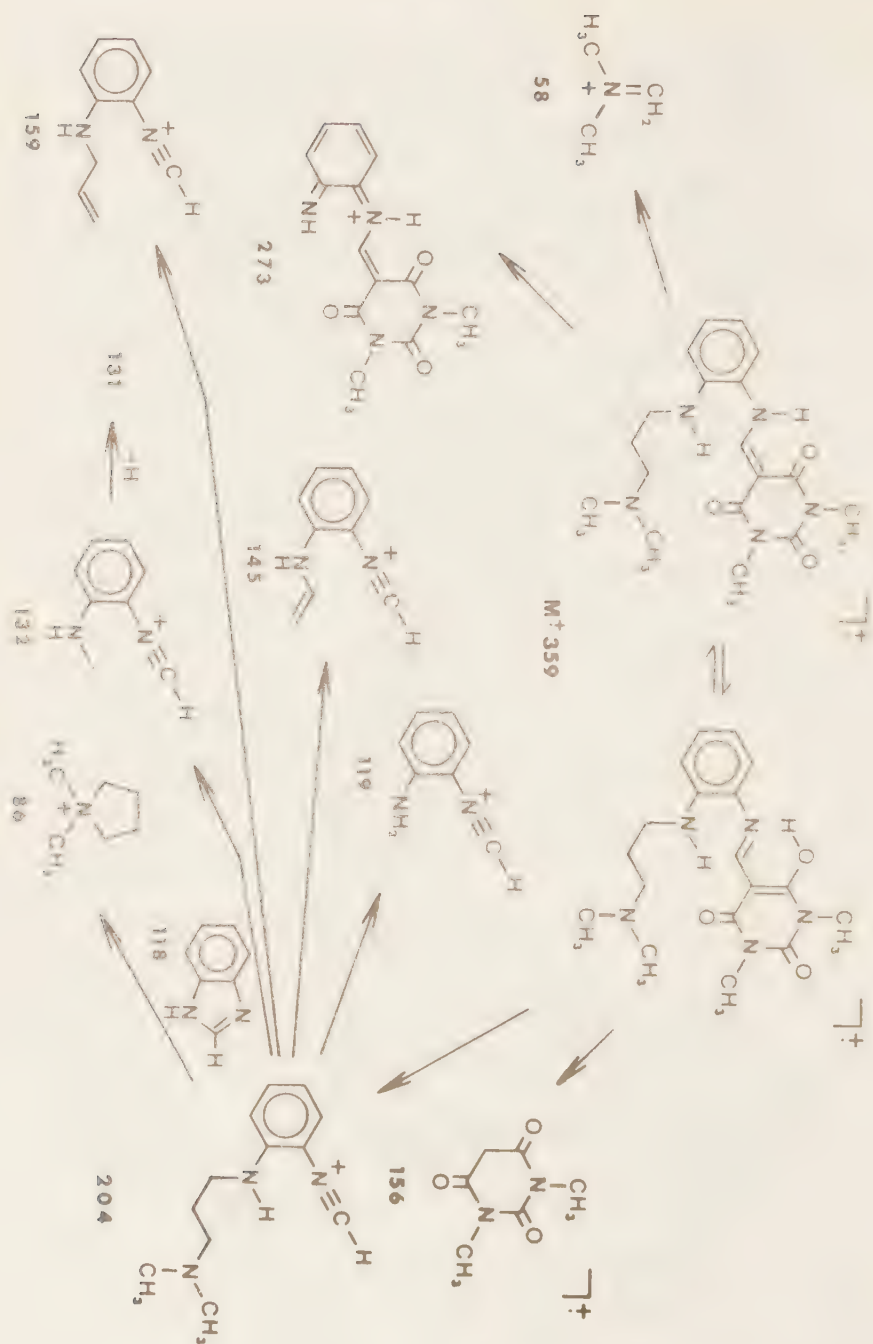
Im NMR-Spektrum von **16** werden die für die Tosylverbindung charakteristischen Signale registriert. Der Dimethylaminopropyl-Rest wird durch folgende Kopplungen bestätigt: die beiden N-Methylgruppen fallen mit den Methylgruppen am N(1) und N(3) des Pyrimidin-Anteils bei $\delta = 3,2$ ppm zusammen, die mittelständige CH_2 -Gruppe erscheint als 2-Protonen-Multiplett bei $\delta = 2,0$ ppm, die Multipletts der C(1) und C(3)-Protonen der Seitenkette finden sich bei $\delta = 3,3-3,8$ ppm und die Methylgruppen des Aminopropylrestes als 6-Protonen-Singulett bei $\delta = 2,8$ ppm.

Die Detosylierung der Verbindung **16** erfolgte in konzentrierter Schwefelsäure bei Raumtemperatur und führte zu dem Produkt **17**. Wegen ihrer Instabilität wurde die freie Base in das Hydrochlorid überführt.

Analytische und spektrale Daten belegten die Struktur der Verbindung **17**.

Das Massenspektrum von **17** zeigt den Molpeak bei $M^+ = 359$. Der Basispeak wird durch die Spaltung der C-C-Bindung in α -Stellung zum Stickstoff des Dimethylaminopropyl-Anteils gebildet. Das erste Schlüsselbruchstück zeigt einen intensiven Peak für die Aminomethylen-Struktur, die weiter über die Abspaltung des Barbitursäure-Anteils fragmentiert.





Schema: 3 Fragmentierung von 17

Im NMR-Spektrum von **17** werden sowohl die für die Aminomethylen-Struktur, als auch die für den Dimethylaminopropyl-Rest typischen Signale registriert.

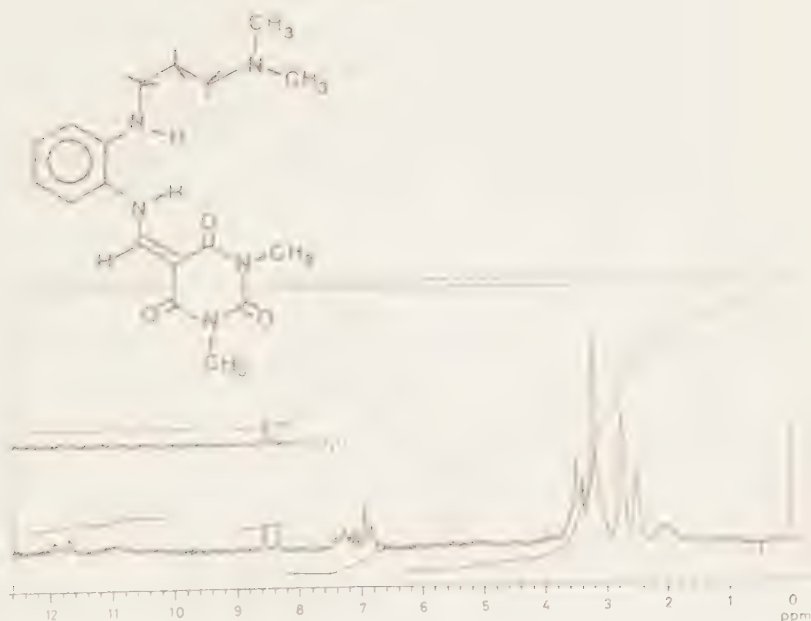


Abb.: 9 NMR-Spektrum von **17** gemessen in DMSO

Da sterische Substituenten-Effekte, wie sich zeigte, keinen Einfluß auf den Cyclisierungsverlauf haben, wurde eine Substitution gewählt, die durch Wasserstoffbrücken den Pyrimidinring in eine für die Cyclisierung günstige Position bringen sollte. Da ein Ziel der Arbeit die Synthese eines Riboflavin-analogen Diazepins war, sollte der Ribitylrest hierzu besonders geeignet sein. Es erschien denkbar, daß dieser Substituent über die OH-Funktionen stärker ausgeprägte intramolekulare Wasserstoffbrücken zu den C=O - Funktionen des Pyrimidinringes ausbilden und die Verbindung nun in einer für die Cyclisierung günstigen sterischen Anordnung vorliegen würde.

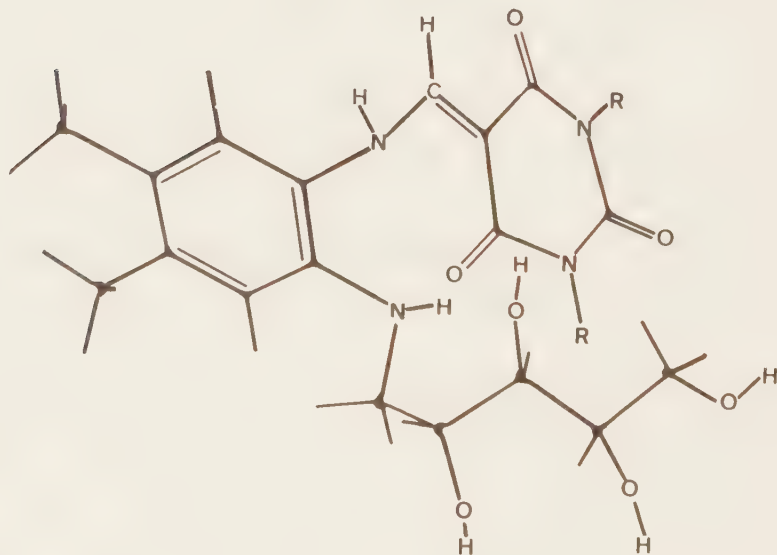
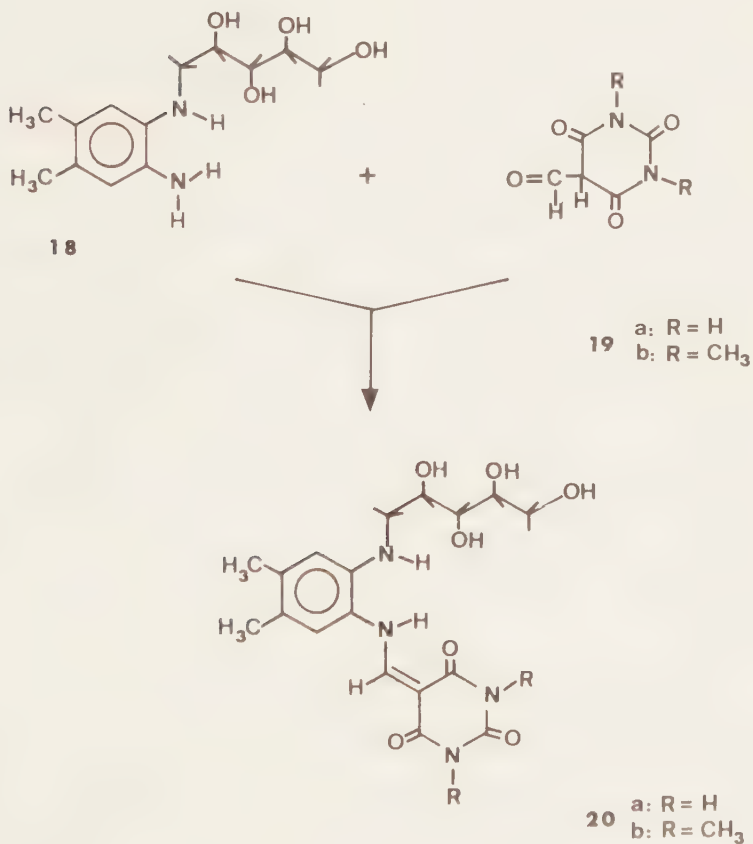


Abb.: 10 Sterische Anordnung von 20

Als Ausgangssubstanzen zur Darstellung der Ribityl-substituierten Aminomethylenverbindungen **20a** bzw. **20b** dienen 6-D-Ribitylamino-3,4-dimethyl-anilin(**18**) , Ortho-ameisensäuretriäthylester (**2**) und Barbitursäure(**3a**) bzw. 1,3-Dimethylbarbitursäure(**3b**) .



Die Synthesen wurden analog zu den beschriebenen Darstellungsmethoden durchgeführt. Der Reaktionsverlauf brachte jedoch nicht die gewünschten Produkte. Es fielen in hohem Prozentsatz die Bismethine (**6**) der Barbitursäuren an oder bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches zersetzten sich die isolierten gelben Niederschläge zu einer braungrünen Masse. Vermutlich erfolgt bei dieser 3-Komponenten-Reaktion rasch Autoxidation. Es wurde daher zur Darstellung dieser Aminomethylen-Verbindungen ein Syntheseweg unter Verwendung von 6-D-Ribitylamino-3,4-dimethyl-anilin(**18**)²⁷ und 5-Formyl-barbitursäure(**19a**) bzw. 4,3-Dimethyl-5-formyl-barbitursäure(**19b**)¹⁷ gewählt.

Die Formylbarbitursäure-Derivate wurden mit 6-D-Ribitylamino-3,4-dimethyl-anilin(**18**) in HCl-saurem Methanol zur Reaktion gebracht. Nach vierstündigem rückfließenden Erhitzen wurden die Lösungen im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Es wurden gelbe Substanzen isoliert, deren Struktur **20a** bzw. **20b** durch spektrale Daten bestätigt wurde. Die Massenspektren der Verbindungen **20a** bzw. **20b** zeigten den Molpeak bei $M^+ = 408$ ($R=H$) bzw. $M^+ = 436$ ($R=CH_3$). In beiden Fällen treten zunächst zwei Bruchstücke durch Fragmentierung der Seitenkette auf: $M-121$ und $M-135$. Gleichzeitig erfolgt Eliminierung des Pyrimidinringes unter Ausbildung einer N-Ribityl-substituierten Benzimidazolstruktur mit nachfolgender Abspaltung des Ribitylrestes.

Die 1H -NMR-Spektren beider Verbindungen stehen in Einklang mit denen der beschriebenen Aminomethylen-Strukturen. Die Protonen des Ribitylrestes konnten wie bei Riboflavin nicht genau den Signalen im Bereich von $\delta = 2,7 - 5,6$ ppm zugeordnet werden. Eine exaktere Auflösung wurde auch nicht mit Hilfe der ^{100}Mn -Spektren erzielt.

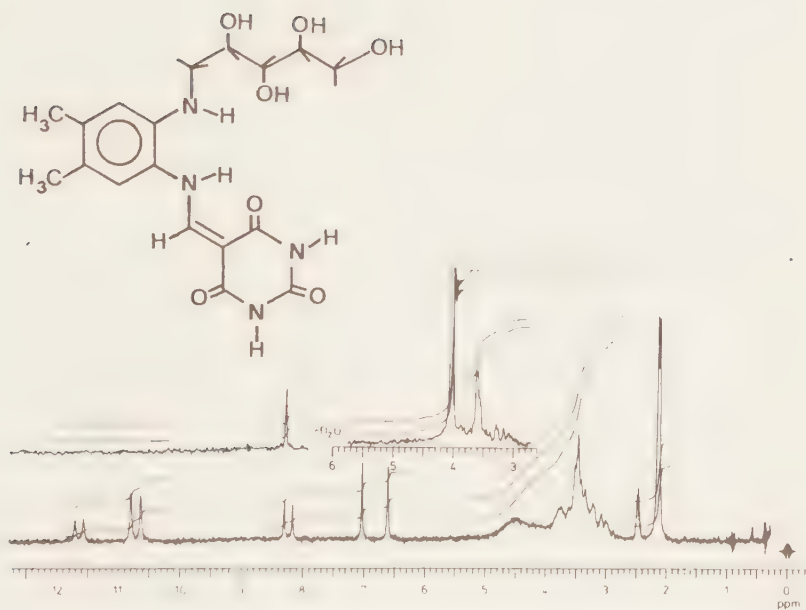
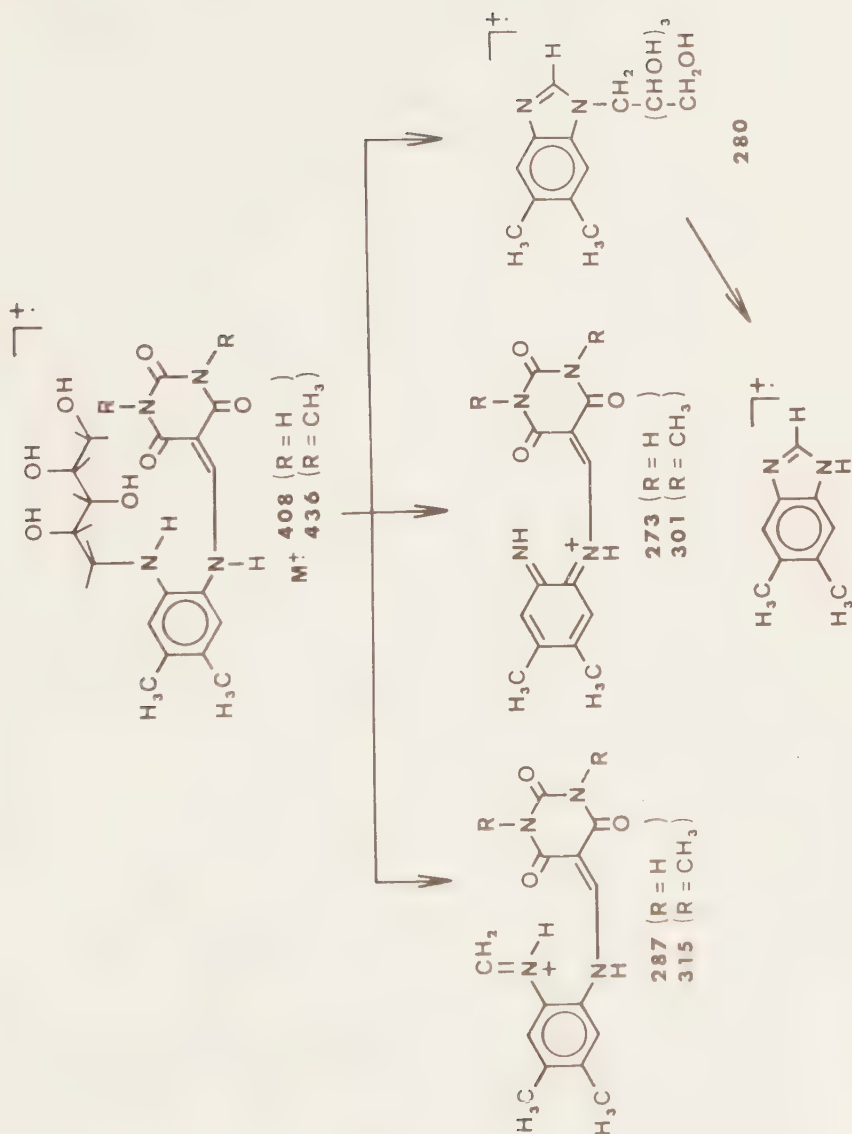


Abb.: 11 NMR-Spektrum von **20a** gemessen in DMSO



Schema: 4 Fragmentierung von **20a,b**

Zur Cyclisierung der Substanzen **20a** bzw. **20b** wurden die bei den Verbindungen **4a–d** untersuchten Methoden angewandt. Auch hier konnte in keinem Falle ein Ringschluß nachgewiesen werden.

Die Verbindungen wurden entweder zu undefinierbaren Produkten zersetzt oder es wurden die ringoffenen Aminomethylen-Strukturen zurückgewonnen.

Eine Ausnahme bildete die Reaktion in konzentrierter Schwefelsäure. Hier wurden sowohl bei dem Barbitursäure- als auch bei dem 1,3-Dimethyl-barbitursäure-Derivat gelbe Substanzen isoliert, die sich bei der DC-Analyse von **20a** bzw. **20b** unterschieden.

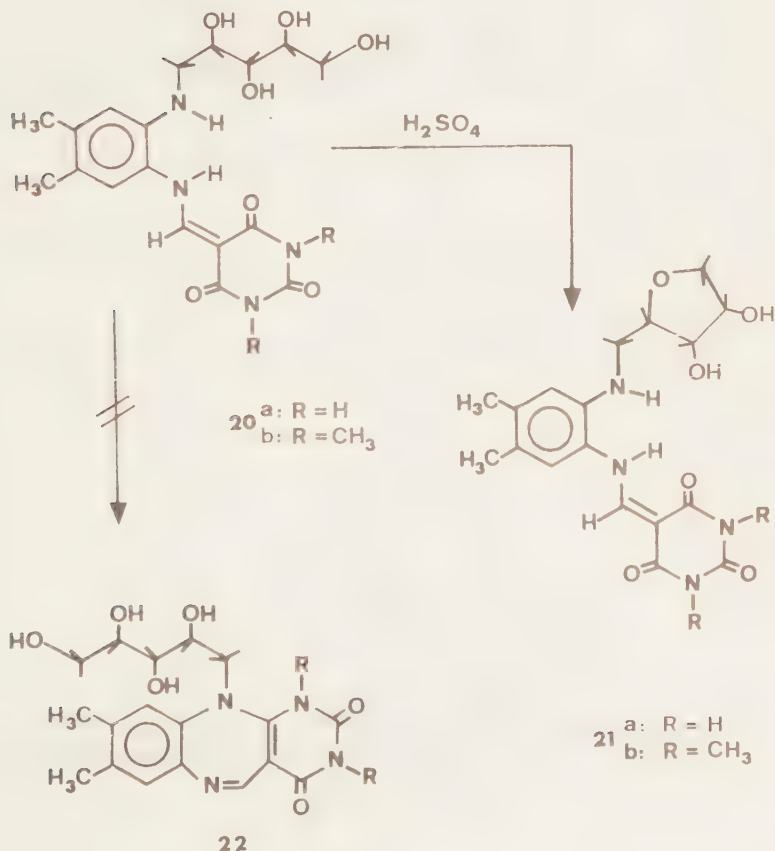
Im Massenspektrum wurde in beiden Fällen ein zur Aminomethylen-Struktur um M-18 differierender Molpeak registriert. Diese Tatsache wies zunächst auf eine Cyclisierung zu den gewünschten Verbindungen hin. Jedoch zeigte sich keine zu den ringoffenen Systemen analoge Fragmentierung der Seitenkette. Das erste Schlüsselbruchstück zeigte jeweils die Abspaltung des Pyrimidinringes an.

In den NMR-Spektren hätte sich im Falle einer Cyclisierung eine entscheidende Abweichung zur Charakterisierung der Aminomethylen-Struktur nachweisen lassen müssen. Da eine Cyclisierung aus der Enolstruktur erfolgt sein mußte, hätte ein Singulett für das Azomethin-Proton im tiefen Feld registriert werden müssen. Eine zusätzliche Aussage durch das Wegfallen des aromatischen NH-Protons zu machen, wäre nicht möglich gewesen, da dieses im Bereich der CH- und OH-Signale des Ribitylsubstituenten liegt. In den NMR-Spektren der Verbindungen **21a** und **21b** wurde jedoch jeweils ein Dublett bei $\delta = 8,3$ ppm für das CH-Proton und bei $\delta = 11,65$ ppm für das NH-Proton registriert.

Die UV-spektroskopischen Untersuchungen im Vergleich mit den ringoffenen Verbindungen ergaben übereinstimmende Absorptionsspektren, bei einer Cyclisierung hätte dagegen eine eindeutige bathochrome Verschiebung erfolgen müssen.

In der Literatur ist beschrieben, daß aus Erythrit unter Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure durch Abspaltung von Wasser ein Dihydroxyfuran-Ring entsteht.

Bei den vorliegenden Verbindungen war durch den Einfluß der Säure außer einer Cyclisierung zu **22** ebenfalls eine Reaktion analog der beschriebenen Dehydratisierung zu **21** denkbar.



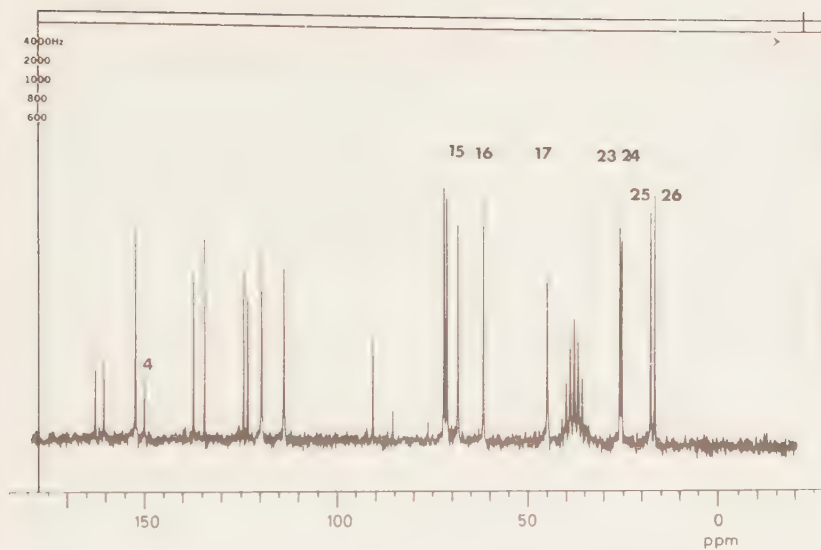


Abb.: 13 ^{13}C -Spektrum von **20 b**, (innerer Standard: DMSO, Akkumulationen: 67000, 20 MHz, Reg. Ber. 4000 Hz)

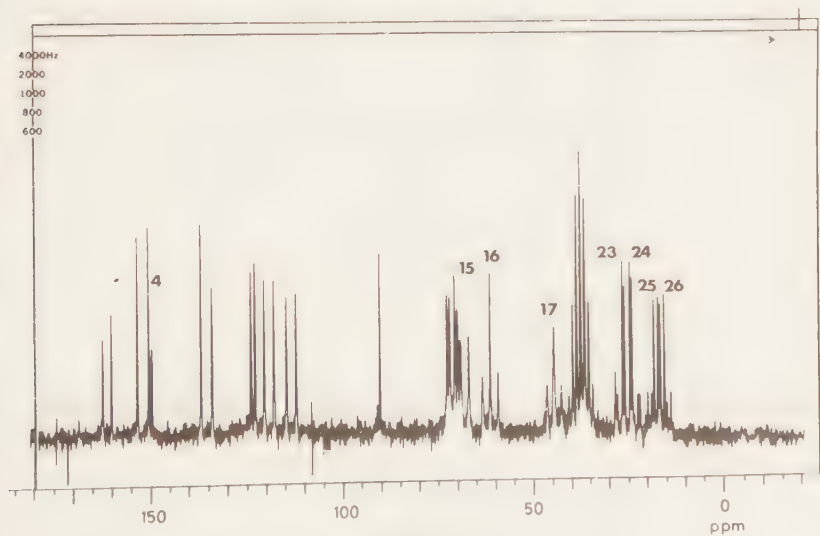
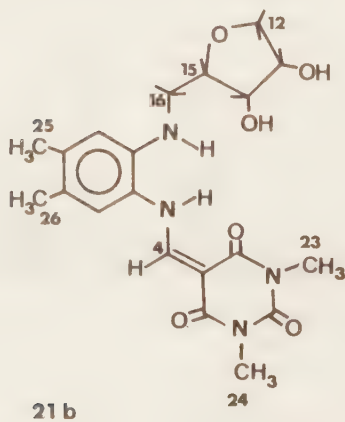


Abb.: 14 Off -Resonance -Spektrum von **20 b**

Die Verbindung **21b** wird durch folgende ^{13}C -Resonanzen charakterisiert:

Signal	ppm	Struktur des ^{13}C -Atoms
4	151,32	-CH=
12	80,38	-CH ₂ -O-
13	73,33	-CH-OH
14	72,70	-CH-OH
15	70,56	-CH-O-
16	46,41	-CH ₂ -
23	27,54	-N-CH ₃
24	26,96	-N-CH ₃
25	19,42	-C-CH ₃
26	18,38	-C-CH ₃

Tab.: 3



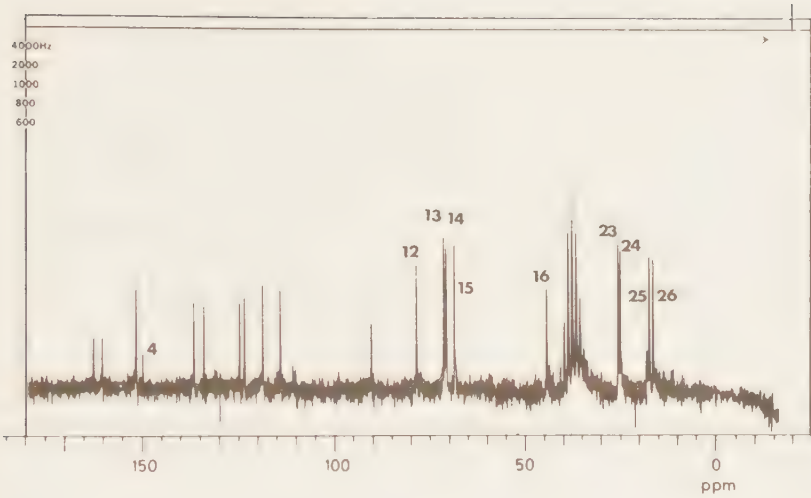


Abb.: 15 ^{13}C -Spektrum von **21b**, (innerer Standart: DMSO,
Akkumulationen: 32000, 20 MHz, Reg. Ber. 4000 Hz)

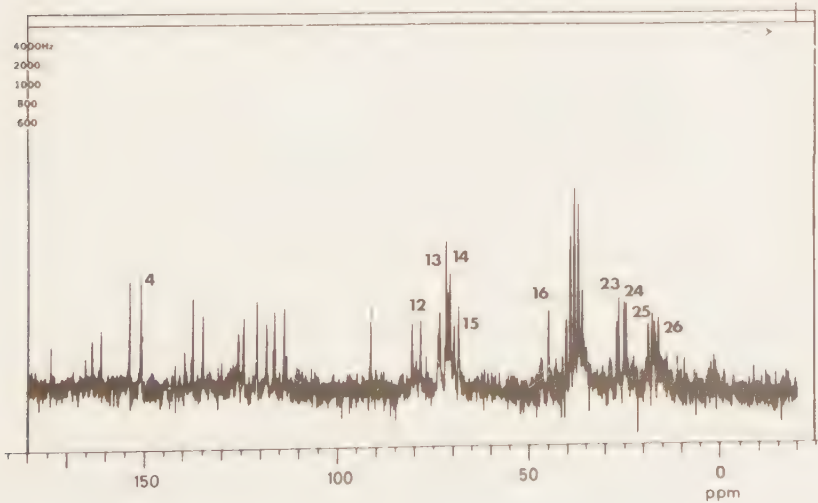
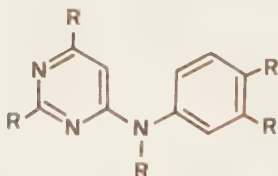


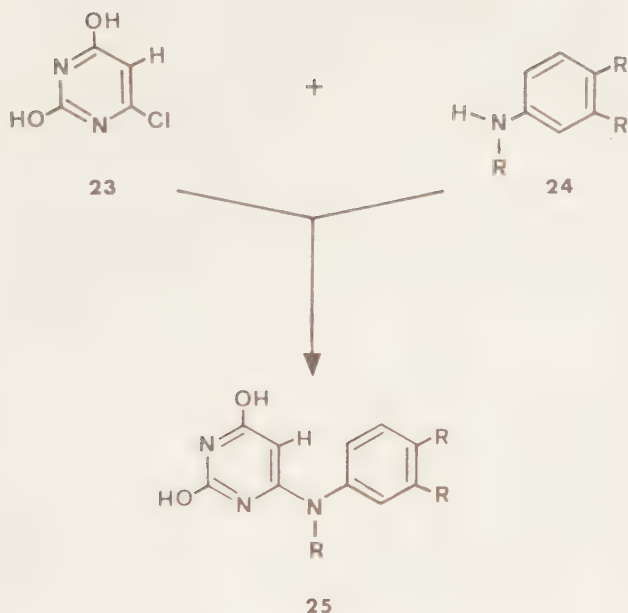
Abb.: 16 Off -Resonance -Spektrum von **21b**

Bewiesen wird das vorliegende Furanring-System durch eine deutliche Chemische Verschiebung der ^{13}C -Resonanz des C-Atoms der endständigen $-\text{CH}_2\text{-OH}$ - Gruppe des Ribitylrestes zum tieferen Feld. Während bei der ringoffenen Verbindung **20b** das Signal bei $\delta = 63,49$ ppm erscheint, wird in dem Furanringsystem **21b** das Signal für dieses C-Atom bei $\delta = 80,38$ ppm registriert. Die Änderung der Chemischen Verschiebung ist damit zu erklären, daß dieses C-Atom statt der alkoholischen Gruppe einer Aetherfunktion benachbart ist.

Als eine weitere Möglichkeit zur Darstellung der Pyrimido-benzodiazepine erschien der Versuch sinnvoll, von 6-(N-Alkyl-N-aryl-amino)-pyrimidinen auszugehen. WARNER u. BARDOS³⁰ beschrieben die Synthesen von 6-(N-Alkyl-N-aryl-amino)-pyrimidinen als offenkettige Riboflavinanaloge.



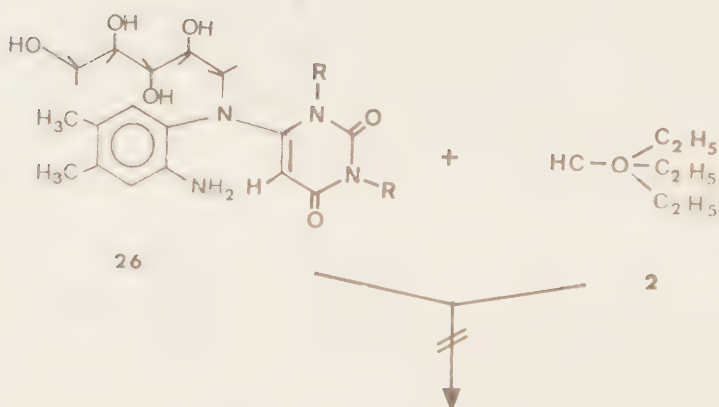
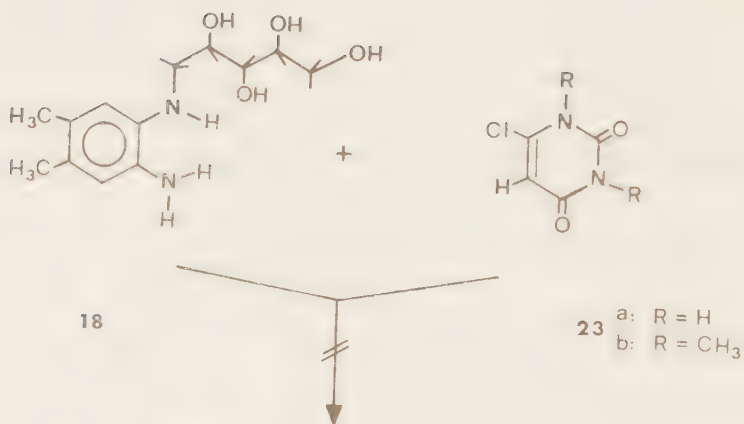
Unter anderem stellten sie eine Reihe von 6-(N-Alkyl-N-aryl-amino)-urazilen **25** durch Zusammenschmelzen von 6-Chlorurazil **23**²¹ mit den entsprechenden N-Alkyl-N-arylaminen **24** dar.



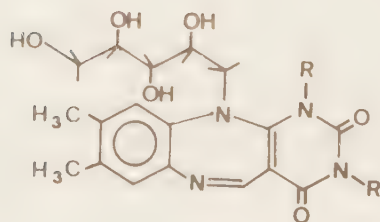
Die Darstellungen werden als einfach und in guten Ausbeuten verlaufend beschrieben.

Auf gleichem Wege sollte die Synthese von 6-(N-D-Ribityl-N-3,4-dimethyl-6-aminoanilino)-pyrimidin(**26**) gelingen, welches anschließend mit Ortho-ameisensäuretriäthylester (**2**) zum 11-N-Ribityl-pyrimido-benzodiazepin(**27**) umgesetzt werden sollte.

Hierzu wurde eine Mischung von 6-D-Ribitylamino-3,4-dimethylanilin(**18**) und 6-Chlorpurazil(**23**) bzw. 1,3-Dimethyl-6-chlorpurazil(**23b**) im Silikonbad für 1 Stunde bei 195°C gehalten.



R = H
 R = CH₃

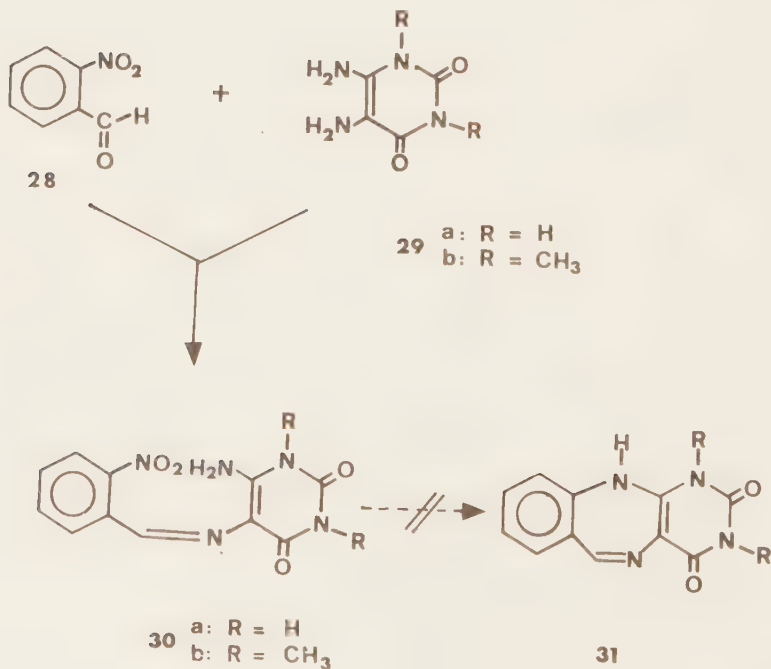


Eine durch entweichendes HCl-Gas sich anzeigende exotherme Reaktion konnte nicht beobachtet werden. Beim Aufarbeiten der Schmelze nach dem Erkalten zeigte die DC-Analyse, daß keine Umsetzung stattgefunden hatte. Auch die im Bombenrohr bei verschiedenen Temperaturen durchgeführten Reaktionen blieben erfolglos. Bei höheren Temperaturen konnte lediglich ein Dimeres des Urazils isoliert werden, oder es fand Zersetzung der Ribityl-substituierten Ausgangssubstanz statt.

Auch unter Basenkatalyse durchgeführte Reaktionen führten nicht zu den gewünschten Verbindungen.

III. Synthesen von Benzylidenaminourazilen

5-Benzylidenamino-urazile(**30**) sollten reaktionsfähigere, ringoffene Vorstufen für die Cyclisierung zu Pyrimidobenzo-diazepinen vom Typ **31** liefern. Zunächst erfolgte Umsetzung von o-Nitrobenzaldehyd(**28**) und 4,5-Diamino-urazil(**29a**) bzw. 1,3-Dimethyl-4,5-diamino-urazil(**29b**) in salzsaurem Methanol zu 4-Amino-5-(2-nitrobenzylidenamino)-urazil(**30a**) bzw. 1,3-Dimethyl-4-amino-5-(2-nitrobenzylidenamino)-urazil(**30b**). Es wurden rote Substanzen isoliert, denen aufgrund analytischer und spektraler Daten (Massen-, NMR- und IR -Spektren) die erwarteten Strukturen zugeordnet werden konnten.



Die Massenspektren von **30a** und **30b** zeigen neben den Molpeaks bei $M^+ = 275$ ($R=H$) bzw. $M^+ = 303$ ($R=CH_3$) keine zu den Aminomethylen-Verbindungen analoge Fragmentierung. Vielmehr treten hier jeweils zwei sehr intensive Peaks auf, die auf einen leichten Zerfall der Azomethin-Struktur hinweisen.

In den NMR-Spektren von **30a** und **30b** gemessen in DMSO fallen das Singulett des CH-Protons der Azomethin-Struktur bei $\delta = 9,9$ ppm und ein 1-Protonen-Multiplett für das vom Aromaten separierte Nachbarproton der Nitrogruppe bei $\delta = 8,4$ ppm auf. Das 3-Protonen-Multiplett der übrigen aromatischen Protonen findet sich bei $\delta = 7,4 - 8,2$ ppm, während für die beiden Methylgruppen am N(1) und N(3) je ein 3-Protonen-Singulett bei $\delta = 3,2$ ppm bzw.

$\delta = 3,4$ ppm erscheint. Die Aminogruppe der Endiaminstruktur des Urazilanteils wird in einem verbreiterten Singulett bei $\delta = 7,3$ ppm registriert. Im Falle der NH-unsubstituierten Verbindung **30a** tritt für die beiden Protonen am N(1) und N(3) ein verbreitertes Signal bei $\delta = 11,6$ ppm auf.

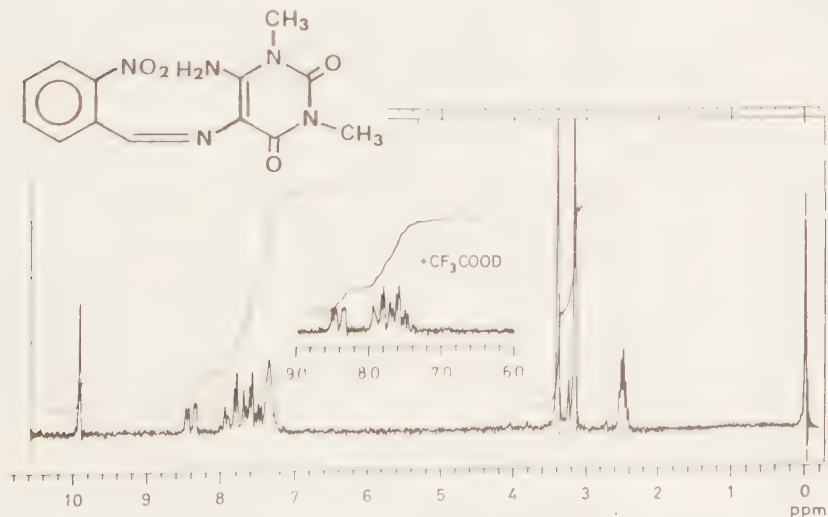
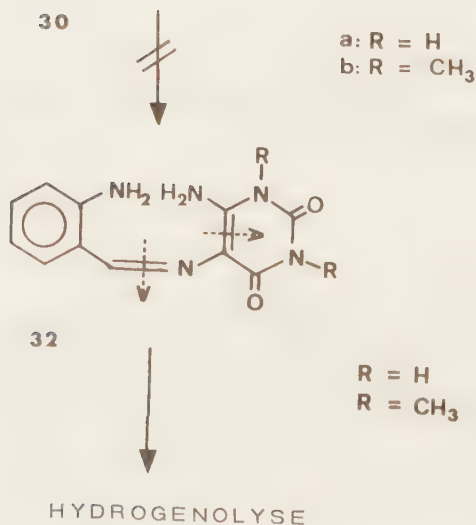


Abb.: 17 NMR-Spektrum von **30b** gemessen in DMSO

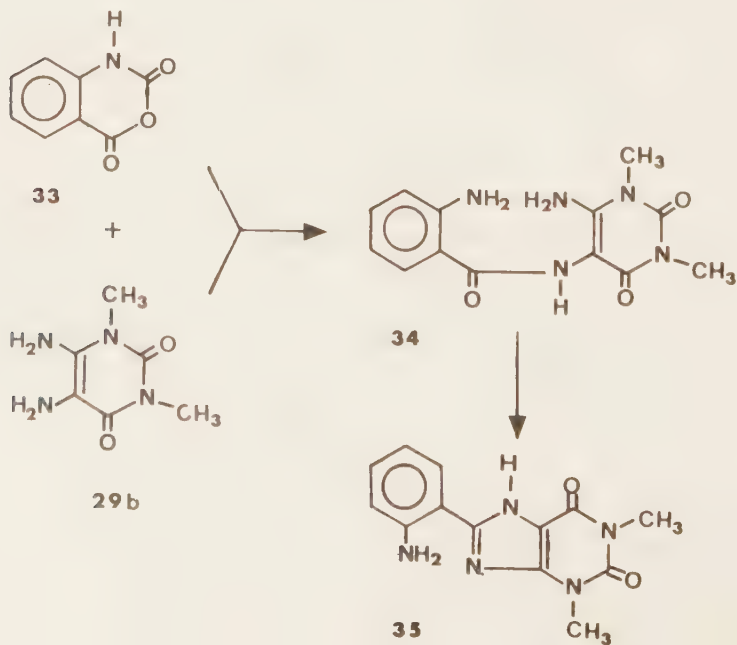
Zur Reduktion der aromatischen Nitrogruppe zu den Verbindungen **32 a** und **32 b** wurden verschiedenen Methoden angewandt. Die nach CLARK-LEWIS u. THOMPSON¹⁷ durchgeführte katalytische Hydrierung bei Raumtemperatur in DMFA unter Zusatz von Palladium / Kohle unter Druck wurde bei den Verbindungen **30 a** und **30 b** versucht. Der entgegen der Berechnung wesentlich höhere Wasserstoffverbrauch während des Hydrierungsvorganges ließ jedoch darauf schließen, daß eine zusätzliche Wasserstoffaufnahme unter Reduktion der Doppelbindungen der Moleküle erfolgt war. Bei der Aufarbeitung der Ansätze konnten keine einheitlichen Reduktionsprodukte isoliert werden.



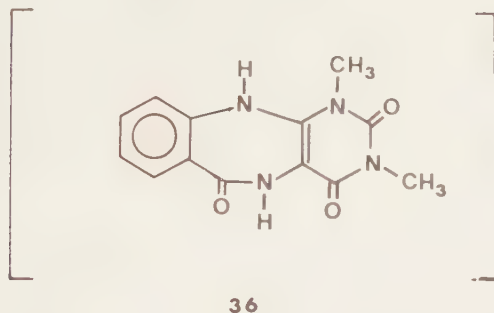
DC-Untersuchungen zeigten mehrere Flecken, die ebenso wie das Auftreten des Geruchs nach Benzaldehyd die Vermutung nahe legten, daß hydrogenolytische Spaltung der Moleküle eingetreten war. Wurde die Hydrierung mit der berechneten Menge Wasserstoff durchgeführt, wurde ebenfalls nicht eine selektive Reduktion erzielt. Offensichtlich verläuft die Reduktion der Nitrogruppe parallel zur Reduktion der Azomethin-Struktur und der Doppelbindung im Urazil-Anteil. Nach einer modifizierten Methode von HAWORTH u.^{32,33} LAPWORTH wurde die Reduktion mit SnCl_2 und Salzsäure durchgeführt, die ebenso wie die Reduktion mit Dithionit oder Hydrazinhydrat in Anwesenheit von Raney-Nickel nicht die erwarteten Verbindungen lieferte.

IV. Synthese von 6-Keto-pyrimido-benzodiazepinIV.1. Darstellung von 1,3-Dimethyl-benzoyl-amino-urazil

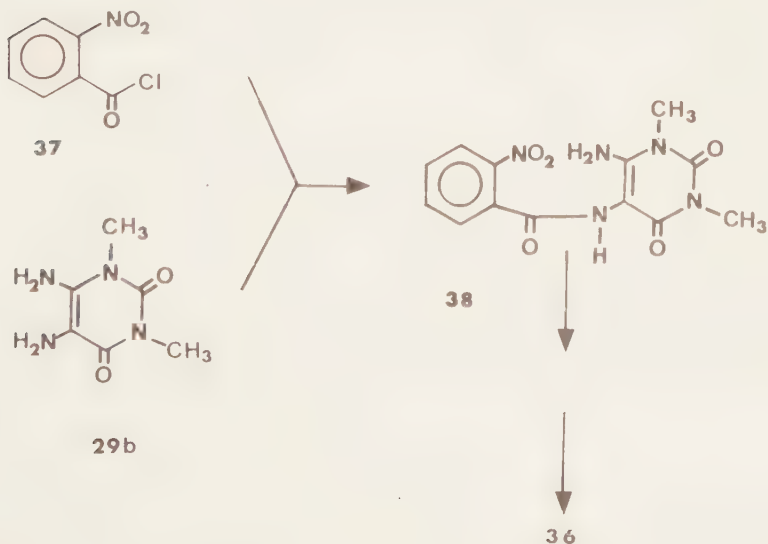
Der Ersatz der Aminomethylen- bzw. Azomethinbrücke durch eine Säureamidgruppe unter Erhalt des in 4-Stellung mit einer Aminogruppe substituierten Urazilrestes sollte zu einer Molekülstruktur führen, die eine ausreichende Stabilität und gleichzeitig einen für die Cyclisierung günstigen, o-ständigen Substituenten aufweist. TAYLOR u. YONEDA³⁴ postulierten, daß bei der Synthese von kondensierten Imidazolen des Typs **35** aus 1,3-Dimethyl-4,5-diaminourazil(**29b**) und Isatosäureanhydrid(**33**) in geringen Ausbeuten als Nebenprodukt ein Pyrimidobenzodiazepin vom Typ **36** entstehen sollte. Eine Schmelze beider Substanzen ergab ausschließlich 4-Amino-5-(o-aminobenzamido)-1,3-dimethyl-urazil(**34**), das beim Kochen in POCl_3 das erwartete 8-(o-Aminophenyl)-theophyllin(**35**) lieferte. Beim Kochen in Sulfolan entstand neben Verbindung **35** wieder in geringen Anteilen das Homoalloxazin(**36**).



Postulierte Nebenreaktion: Bildung von **36**



Es wurde versucht, einen Syntheseweg zu entwickeln, der in guten Ausbeuten Pyrimidobenzodiazepine vom Typ **36** lieferte. Durch Kondensation von o-Nitrobenzoylchlorid **37** und 1,3-Dimethyl-4,5-diaminourazil **29b** gelang die Synthese zum 1,3-Dimethyl-4-nitro-5-(o-aminobenzamido)-urazil **38**.



Im NMR-Spektrum von **38** gemessen in DMSO werden die beiden Methylgruppen am N(1) und N(3) des Urazilrestes bei $\delta = 3,2$ ppm bzw. $\delta = 3,4$ ppm registriert. Die Aminogruppe am C(5) erscheint als verbreitertes Singulett bei $\delta = 6,7$ ppm, der Aromatenbereich erstreckt sich als 4-Protonen-Multipllett von $\delta = 7,3 - 8,3$ ppm. Das NH-Proton der Säureamid-Struktur findet sich als scharfes Singulett bei $\delta = 8,9$ ppm.

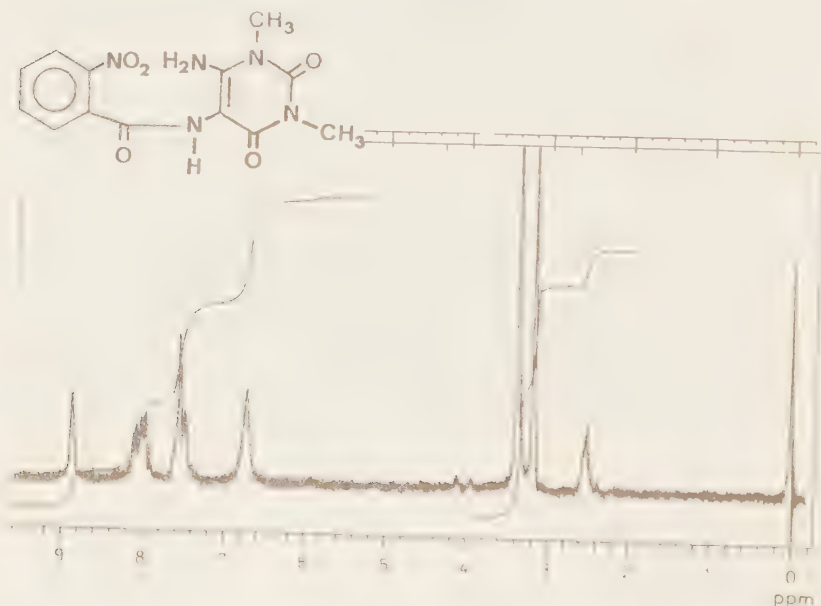
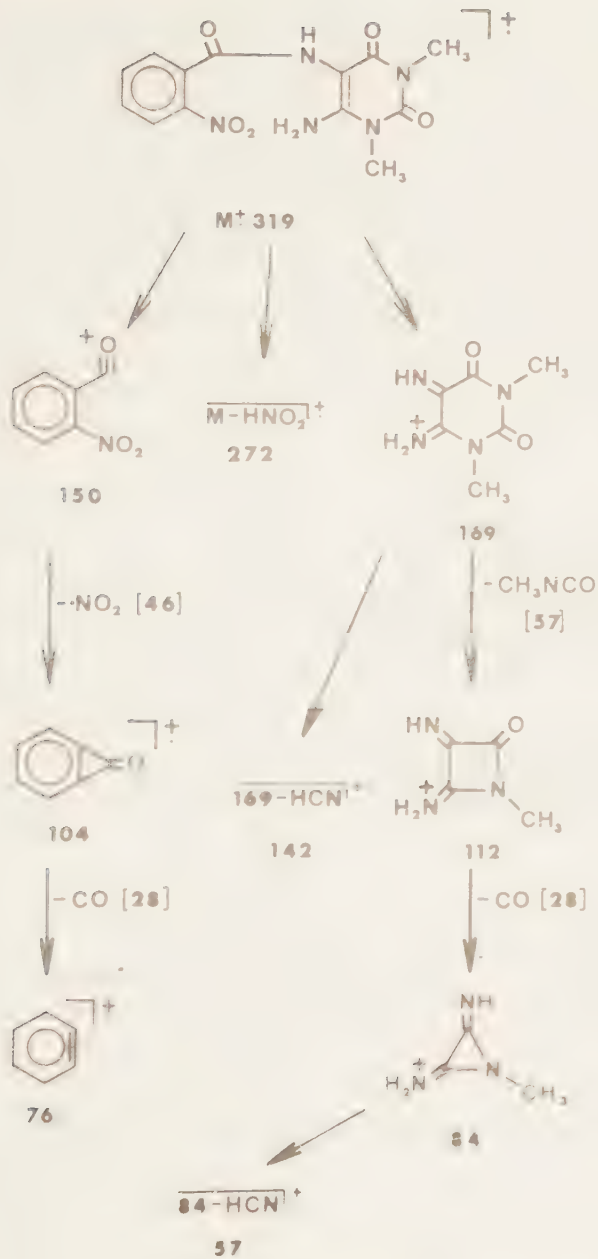


Abb.: 18 NMR-Spektrum von **38** gemessen in DMSO

Das Massenspektrum von **38** zeigt eine Spaltung der Säureamid-Struktur und die weitere Fragmentierung des aromatischen und des Barbitursäure-Anteils:



Schema: 5 Fragmentierung von 38

Die Reduktion der aromatischen Nitrogruppe mit Hydrazinhydrat in Anwesenheit von Raney-Nickel³⁵ ergab in relativ guten Ausbeuten Verbindung **34**.

Das NMR-Spektrum der Verbindung **34** gemessen in DMSO weist mit dem der analogen Nitroverbindung **38** weitgehend übereinstimmende Signale auf. Jedoch fallen hierbei sowohl die aromatische Aminogruppe als auch die Aminogruppe am C(5) des Urazilanteils teilweise mit dem registrierten Aromatenbereich zusammen.

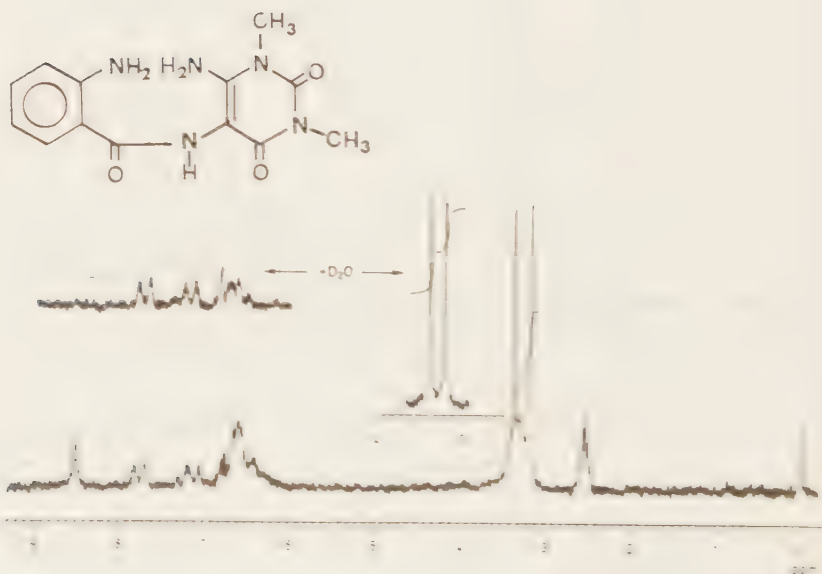


Abb. 19 NMR-Spektrum von **34** gemessen in DMSO

IV.2. Cyclisierung zum 6-Keto-pyrimido-benzodiazepin

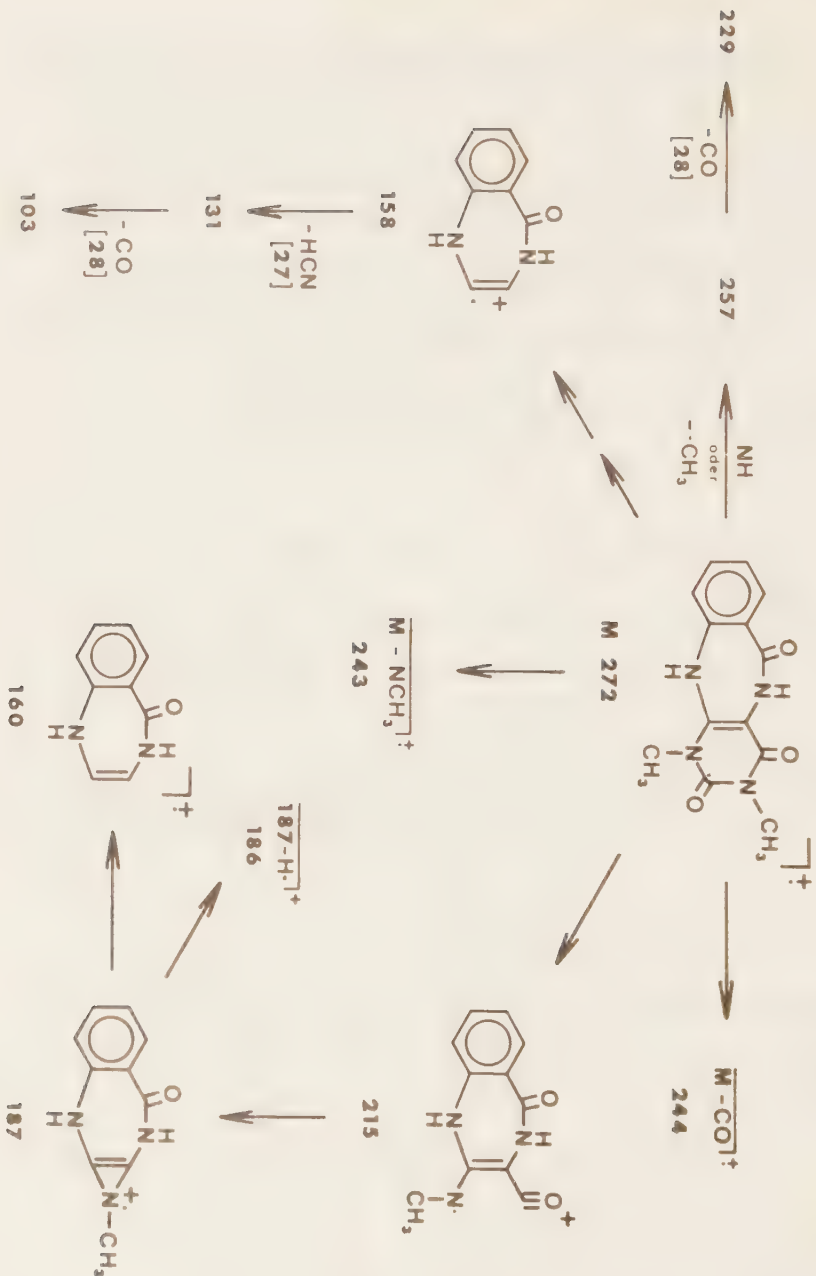
Überraschenderweise cyclisierte die Verbindung **34** bereits während des Umkristallisierens bei längerem Kochen in Wasser. Durch Zugabe von wenig Salzsäure konnte das 1,3-Dimethyl-11H-pyrimido-[4,5 : b]-benzo[-f]-1,4-diazepin-2,4,6-(1H,3H,5H)-trion (**36**) in guten Ausbeuten isoliert werden.

Die Struktur des Cyclisierungsproduktes konnte durch ihre analytischen und spektralen Daten charakterisiert werden.

Im Massenspektrum von **36** sind zwei Fragmentierungswege zu verfolgen:

Weg A beginnt mit der Fragmentierung des Urazil-Anteils. Das Schlüsselbruchstück zeigt den Peak für eine Benzodiazepin-Struktur. Im weiteren Verlauf ist durch HCN- und CO-Abspaltung die Fragmentierung des Diazepinringes zu beobachten.

Weg B weist eine den Aminomethylen-Strukturen analoge Aufspaltung des Pyrimidin-Anteils zur Benzodiazepin-Struktur auf.



Schema: 6 Fragmentierung von 36

Im NMR-Spektrum von **36** gemessen in DMSO fallen das Proton des N(5) und des N(10) als 2-Protonen-Singulett bei $\delta = 8,3$ ppm zusammen. Das 4-Protonen-Multipllett des Aromaten erscheint bei $\delta = 6,9$ ppm - 7,8 ppm, die beiden Methylgruppen am N(1) und N(3) treten jeweils als 3-Protonen-Singulett bei $\delta = 3,2$ ppm bzw. $\delta = 3,5$ ppm auf.

Beim $H \rightarrow D$ -Austausch in D_2O / DMSO verschwindet das Signal der N(5) und N(10)-Protonen bei $\delta = 8,3$ ppm.

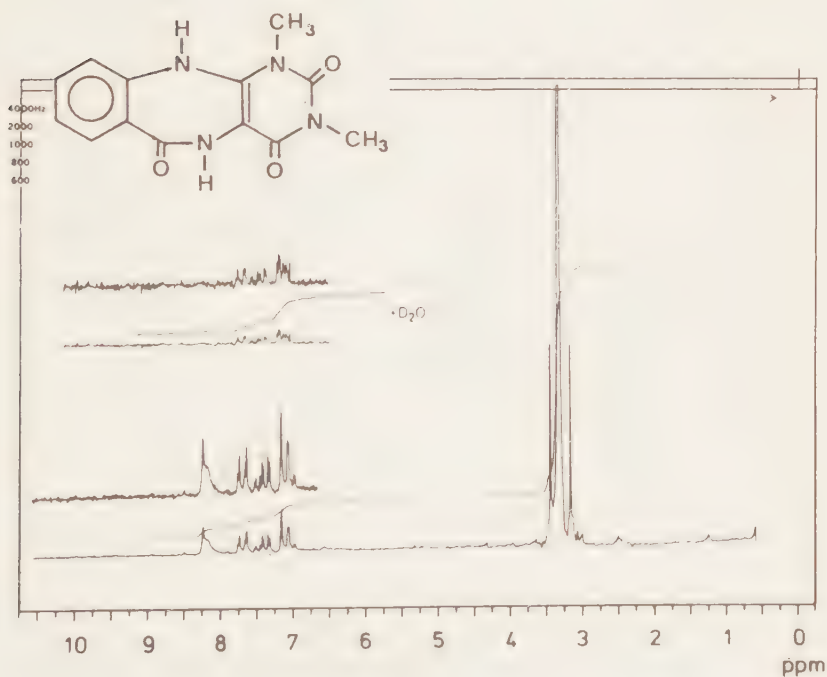


Abb.: **20** NMR-Spektrum (Fourier) von **36** gemessen in DMSO

Im UV-Spektrum der Verbindung **36** ist kein Unterschied zwischen dem Spektrum der Neutralverbindung und dem der Kationenverbindung zu ersehen. Die Absorptionsmaxima des Lactams liegen bei 225 nm und 280 nm. In 0,1N HCl findet keine Protonierung statt.

In 0,1N NaOH erfolgt Deprotonierung zum Anion und gleichzeitig bathochrome Verschiebung nach 304, 326 und 430 nm.

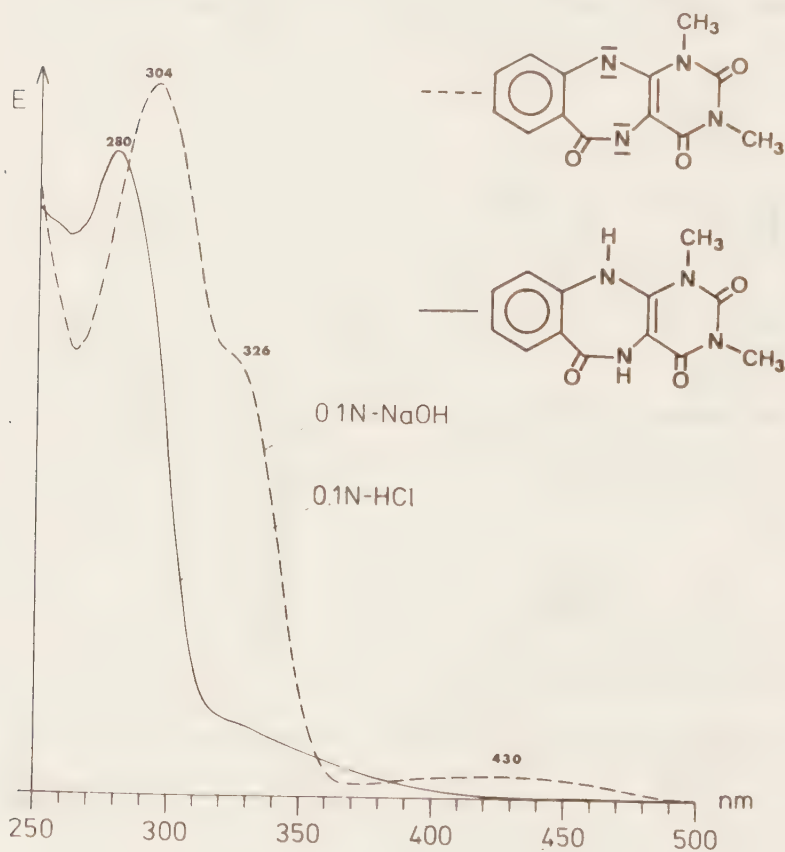


Abb.: **21** UV-Spektrum von **36**

Das IR-Spektrum bestätigt die Amidform der Lactam-Struktur der Verbindung **36** durch das Auftreten der NH-Bande bei $316/-3170\text{ cm}^{-1}$ und der C=O-Bande bei $1635-1660\text{ cm}^{-1}$.

Die Säureamid-Struktur der Verbindung **36** ist aufgrund der geeigneteren sterischen Anordnung - Koplanarität des Ringsystems - einer Cyclisierung eher zugänglich als Verbindung **8a**. Die experimentellen Daten untermauern diese Annahme.

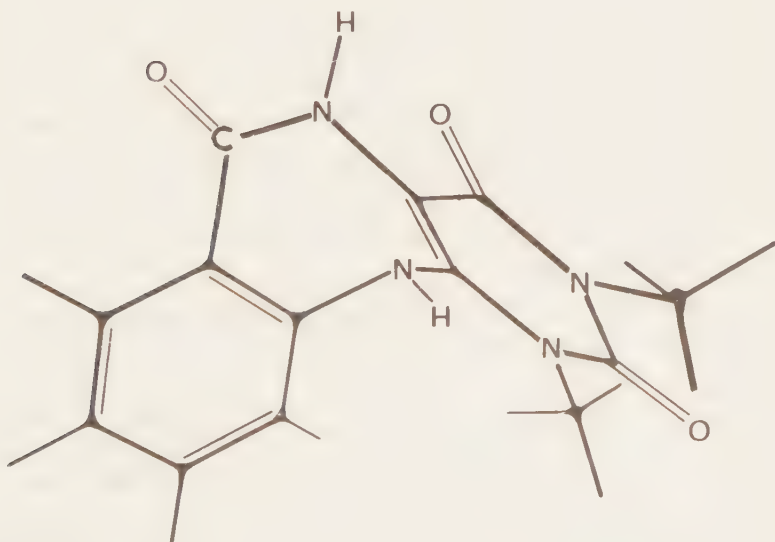


Abb.: **22** Sterische Anordnung von **36**

V. Zusammenfassung

Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchungen zur Darstellung und Charakterisierung von Siebenring-Tricyclen als Analoge von Flavinen zeigen, daß im Vergleich zur Reihe der Deazaflavine vom Typ der 5-Schwefel- bzw. 5-Methylen-analogen Derivate, Cyclisierungsreaktionen in der Reihe der Pyrimidobenzoazepine und Pyrimidobenzodiazepine aus sterischen und elektronischen Gründen schwerer zugänglich sind.

Es wurden ausführliche Syntheseverfahren entwickelt, um den möglichen Einfluß einer N-Substitution auf die Cyclisierungstendenz zu untersuchen, wobei sich herausstellte, daß die starre Fixierung der Pyrimidin-aminomethylen-Struktur nicht durch Substitution am Ringstickstoff beeinflusst werden kann.

Es wurden Systeme vom Typ der Pyrimidobenzodiazepine dargestellt, die sich darin unterscheiden, daß sowohl o-Phenylendiamin-Derivate als auch Diaminourazil-Derivate entstehen.

Strukturbeweise werden aufgrund der spektralen und analytischen Parameter aufgezeigt.

Wie sich zeigt, haben N-Alkylsubstituenten keinen Einfluß auf die ungünstige Fixierung des Pyrimidinringes in der Aminomethylen-Struktur.

Die Dimethylaminopropyl-Substitution im o-Phenylendiamin -Anteil sollte zu Analogen bekannter, tricyclischer Psychopharmaka führen und die Ribityl-Substitution zu Siebenring-Analogen von Flavin-Derivaten. Statt einer Cyclisierung zum Flavin-Analogen findet eine Dehydratisierung der Seitenkette statt.

Wie sich zeigt, sind Azomethinverbindungen vom Typ **30** aufgrund ihrer stereochemischen Anordnung weniger geeignet, entsprechende Siebenring-Verbindungen durch Cyclisierung zu liefern als o-Aminobenzoyl-urazil-Derivate **34** bei denen durch Koplanarität der Säureamid-Struktur ein Ringschluß leichter gelingt.

Die beiden dargestellten Siebenring-Systeme **8a** und **36** haben ein Redoxsystem, das dem Flavin bzw. Deazaflavin analog ist. Aufgrund dieser Betrachtungsweise kann Verbindung **8a** als Deazaflavin-Analoges angesehen werden, Verbindung **36** hingegen als Dihydroflavin-Analoges. Es bliebe zu prüfen, in wieweit es sich bei diesen Redoxsystemen um reversible Systeme handelt.

PRAKTISCHER TEIL

Ich danke dem Labor Prof. P. Hemmerich, Konstanz, für die Aufnahme der UV-Spektren,

Herrn Dr. K. Roth für die Aufnahme und Interpretation der ^{13}C -Spektren,

Herrn J. Lindemann und Herrn R. Rosenow für die Aufnahme der Massenspektren,

Frl. G. Dreke, Herrn G. Grelbig und Herrn D. Grunow für die Aufnahme der NMR-Spektren,

Frau D. Ebert für die Durchführung der C, H, N - Analysen,

Herrn K. Hilgenfeldt für die Aufnahme der UV-Spektren,

Herrn K. Leitzow für die Aufnahme der IR-Spektren.

I. Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte: Alle Schmelzpunkte wurden mit einem Linström-
gerät bestimmt und sind nicht korrigiert.

UV-Spektren: Die Aufnahme der UV-Absorptionsspektren erfolgte
mit dem Zeiss-Photometer M 4 Q II in Methanol, soweit
nicht anders angegeben.

NMR-Spektren: Bei der Aufnahme der NMR-Spektren wurde Tetra-
methylsilan als innerer Standard und das jeweils angegebene
Lösungsmittel verwendet. Als Aufnahmegerät diente das
Varian T 60- bzw. A 60 A-Gerät.

¹³C-Spektren: Bei der Aufnahme der ¹³C-Spektren wurde DMSO
als innerer Standard verwendet. Als Aufnahmegerät diente
das Varian CFT 20- Gerät (80 MHz).

Massenspektren wurden mit einem CH 7 Massenspektrometer Varian
Mat aufgenommen.

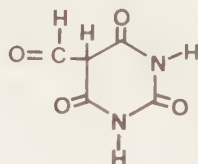
Analysen: Die Mikroanalysen wurden in der analytischen Abteilung
des Instituts für Pharmazie der Freien Universität Berlin
sowie bei der Fa. I. Beetz, Kronach ausgeführt.

Ausbeuten: Die Ausbeuten beziehen sich auf einmal umkristallisierte
und getrocknete Reaktionsprodukte.

II. Darstellung von Ausgangsverbindungen

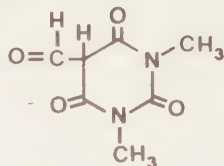
II.1. 5-Formyl-barbitursäure(19a)

Die Darstellung erfolgte nach der von ²⁷ ZEMO und ZASSHI beschriebenen Methode durch Umsetzung von Barbitursäure mit Ortho-ameisensäuretriäthylester.



II.2. 1,3-Dimethyl-5-formyl-barbitursäure(19b)

Aus 1,3-Dimethyl-barbitursäure und Ortho-ameisensäuretriäthylester nach einer Vorschrift von CLARK-LEWIS ¹⁷ und THOMPSON.



III. Allgemeine Arbeitsvorschrift

0,02 Mol o-Phenylendiamin bzw. 3,4-Dimethyl-o-amino-anilin werden mit 0,01 Mol Ortho-ameisensäuretriäthylester in Benzol, Aethanol oder Dioxan zum Sieden gebracht. Zu dieser Lösung wird eine Lösung von Barbitursäure bzw. 1,3-Dimethyl-barbitursäure in dem entsprechenden Lösungsmittel hinzuge tropft und das Reaktionsgemisch ca. 3 Stunden rückfließend erhitzt. Während des Erhitzens oder unmittelbar nach dem Erkalten fällen die Aminomethylenverbindungen aus. Nach dem Absaugen wird aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

IV. Darstellung der Aminomethylen-Verbindungen

IV.1. 1,3-Dimethyl-5-(1-aminomethylen-2-amino-phenyl)-barbitursäure(4a)

gelbe Kristalle

Fp.: 200° (Benzol)

$C_{13} H_{14} N_4 O_3$

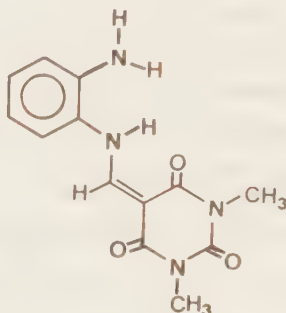
Mol. Gew.: 274,3

Nach der angegebenen Vorschrift aus o-o-Phenylendiamin, Ortho-ameisensäure-triäthylester und 1,3-Dimethyl-barbitursäure in Benzol.

Ausbeute: 90 % d.Th.

Ber. % : 56,92 C, 5,14 H, 20,28 N

Gef. % : 56,92 C, 5,09 H, 20,28 N



IV.2. 1,3-Dimethyl-5-(1-aminomethylen-2-amino-4,5-dimethyl-phenyl)-barbitursäure(4b)

gelbe Kristalle

Fp.: 225° (Benzol)

$C_{15} H_{18} N_4 O_3$

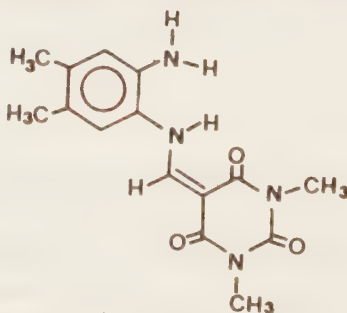
Mol. Gew.: 302,3

Nach der angegebenen Vorschrift aus 3,4-Dimethyl-o-amino-anilin, Ortho-ameisensäuretriäthylester und 1,3-Dimethyl-barbitursäure in Äthanol.

Ausbeute: 70 % d.Th.

Ber. % : 59,59 C, 6,00 H, 18,53 N

Gef. % : 59,56 C, 5,98 H, 18,50 N



IV.3. 5-(1-Aminomethylen-2-amino-phenyl)-barbitursäure(4c)

gelbe Kristalle

Fp.: 270° (Zers.)

C₁₁ H₁₀ N₄ O₃

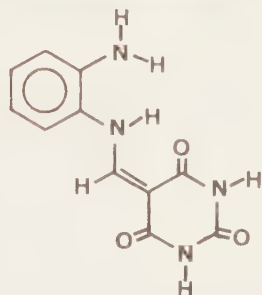
Mol. Gew.: 246,2

Nach der angegebenen Vorschrift aus
o-Phenylendiamin, Ortho-ameisensäure-
triäthylester und Barbitursäure inDioxan.

Ausbeute: 65 % d.Th.

Ber. % : 53,65 C, 4,09 H, 22,76 N

Gef. % : 52,95 C, 4,12 H, 22,53 N



IV.4. 5-(1-Aminomethylen-2-amino-4,5-dimethyl-phenyl)-barbitur-
säure(4d)

gelbe Kristalle

Fp.: 265° (Zers.)

C₁₃ H₁₄ N₄ O₃

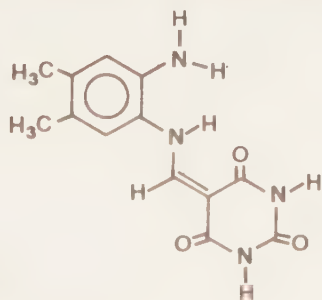
Mol. Gew.: 274,3

Nach der angegebenen Vorschrift aus
3,4-Dimethyl-o-amino-anilin, Ortho-
ameisensäuretriäthylester und 1,3-Dimethyl-barbitursäure in Dioxan.

Ausbeute: 50 % d.Th.

Ber. % : 56,92 C, 5,14 H, 20,28 N

Gef. % : 56,79 C, 5,03 H, 19,97 N



V. Synthese von 2,4-Dioxo-3H, 6H, 11H-pyrimido [5,6 - f]

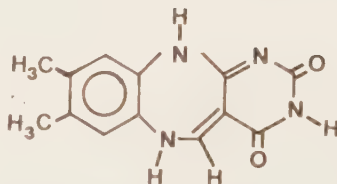
benzo [b] - [1,4] diazepin(**8a**)

bräunliches Pulver

Fp.: 270° (Zers.)

C₁₃ H₁₂ N₄ O₂

Mol. Gew.: 256, 4



0,005 Mol der Verbindung **4a** werden in 50 ml wasserfreiem DMSO gelöst und die Lösung zwölf Stunden bei 120°C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen und über Nacht stehen gelassen. Es bildet sich ein flockiger Niederschlag. Der Niederschlag wird abgesaugt und mehrmals durch Kochen in Wasser gereinigt.

Ausbeute: 5 % d.Th.

VI. Synthesen von N-substituierten Aminomethylen- Verbindungen

VI.1. 1,3-Dimethyl-5-(1-aminomethylen-2-N-tosylamino)-babitursäure(11)

hellgelbe Kristalle

Fp.: 237° - 240° (Eisessig)

C₂₀ H₂₀ N₄ O₅ S

Mol. Gew.: 428,4

0,03 Mol **4a** werden in 200 ml trockenem Pyridin suspendiert und auf 0° bis -3° C abgekühlt.

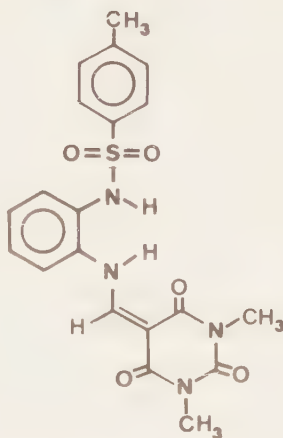
Portionsweise werden 0,06 Mol p-Toluolsulfochlorid hinzugefügt

und bei gleicher Temperatur ca. 1 Stunde gerührt. Danach wird auf Zimmertemperatur erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und über Nacht stehen gelassen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen, bis der Pyridingeruch verschwunden ist. Es wird aus Eisessig / Kohle umkristallisiert.

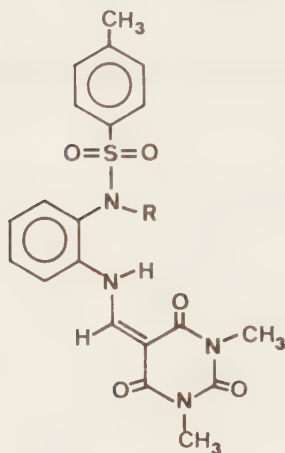
Ausbeute: 60 % d. Th.

Ber. % : 56,06 C, 4,70 H, 13,07 N, 7,48 S

Gef. % : 55,87 C, 4,31 H, 12,98 N, 7,33 S



VI.2. Darstellung der N-Tosyl-N-Alkyl-Derivate **12 a - f**



- a:** R = METHYL
b: = AETHYL
c: = n - PROPYL
d: = iso - PROPYL
e: = n - BUTYL
f: = n - AMYL

0,005 Mol der Verbindung **11** werden in 50 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und mit einem Überschuß von Kaliumkarbonat versetzt. Zu dieser Mischung wird das Alkylierungsmittel als Dimethylformamid-Lösung hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wird unter intensivem Rühren ca. 5 Stunden im siedenden Wasserbad erwärmt. Danach wird filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Wasser gewaschen und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

	R = METHYL 12 a	R = AETHYL 12 b
Fp.:	weiße Nadeln 260° (Methanol)	weiße Nadeln 215° (Methanol)
Summenformel:	$C_{21}H_{22}N_4O_5S$	$C_{22}H_{24}N_4O_5S$
Mol. Gew.:	442,5	456,5
Ausbeute:	80 % d. Th.	85 % d. Th.
Ber. %	57,22 C, 5,01 H, 12,66 N, 7,24 S	57,88 C, 5,29 H, 12,27 N, 7,02 S
Gef. %	56,99 C, 4,89 H, 12,45 N, 7,01 S	57,67 C, 5,11 H, 12,02 N, 6,92 S
	R = n-PROPYL 12 c	R = iso-PROPYL 12 d
Fp.:	weiße Nadeln 170° (Methanol)	gelbe Kristalle 159° (Aethanol)
Summenformel:	$C_{23}H_{26}N_4O_5S$	$C_{23}H_{26}N_4O_5S$
Mol. Gew.:	470,6	470,6
Ausbeute:	65 % d.Th.	50 % d.Th.
Ber. %	58,70 C, 5,57 H, 11,90 N, 6,81 S	58,70 C, 5,57 H, 11,90 N, 6,81 S
Gef. %	58,56 C, 5,32 H, 11,79 N, 6,79 S	58,57 C, 5,43 H, 11,82 N, 6,77 S

	R = n-BUTYL 12e
	weiße Kristalle
Fp.:	188 ⁰ (Methanol)
Summenformel:	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₅ S
Mol. Gew.:	484,6
Ausbeute:	90 % d.Th.
Ber. % :	59,48 C, 5,82 H, 11,56 N, 6,61 S
Gef. % :	59,35 C, 5,69 H, 11,45 N, 6,53 S

	R = n-AMYL 12f
	weiße Kristalle
Fp.:	190 ⁰ (Methanol)
Summenformel:	C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₅ S
Mol. Gew.:	498,6
Ausbeute:	95 % d.Th.
Ber. % :	60,22 C, 6,06 H, 11,23 N, 6,43 S
Gef. % :	60,13 C, 5,98 H; 11,16 N, 6,35 S

VI.3. 1,3-Dimethyl-5- [1-aminomethylen-2-N-tosyl-2-N-(1-N',N'-dimethyl-propyl)-amino] -barbitursäure(16)

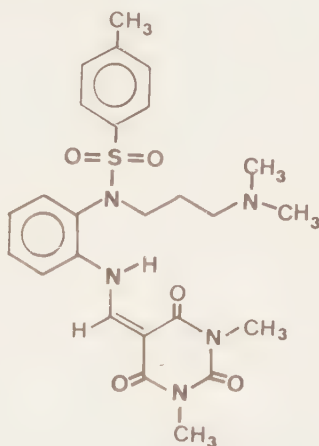
gelbliche Kristalle

Fp.: 158° (Zers.)

C₂₅ H₃₁ N₅ O₅ S

Mol. Gew.: 513,7

0,01 Mol der Verbindung 11 werden in wasserfreiem Toluol suspendiert, mit einem geringen Überschuß Natriumamid versetzt und 30 Min. rückfließend erhitzt. (I)



Während dessen werden 20 g

1-N,N-Dimethyl-3-chlor-propan-hydrochlorid in 30 ml Wasser gelöst, mit 40 ml 40%-iger Natronlauge versetzt und mit Aether ausgeschüttelt. Die Aetherphase wird über Natriumsulfat getrocknet und anschließend wird der Aether abgezogen. Die freie Base bleibt als gelbliches Öl zurück.

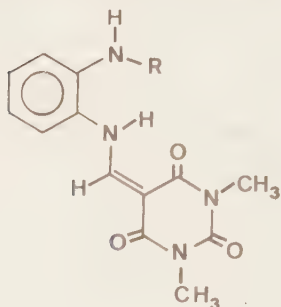
Eine molare Menge der freien Base wird in wasserfreiem Toluol gelöst und zur Suspension (I) hinzugegetropft. Das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden rückfließend erhitzt. Anschließend wird das Toluol abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 46 % d. Th.

Ber. % : 58,46 C, 6,80 H, 13,64 N, 6,24 S

Gef. % : 58,30 C, 6,69 H, 13,53 N, 6,19 S

VI .4. Detosylierung der Verbindungen **12 a – f** zu den N-Alkyl-aminomethylen-Derivaten **14 a – f**



- a: R = METHYL
 b: = AETHYL
 c: = n - PROPYL
 d: = iso - PROPYL
 e: = n - BUTYL
 f: = n - AMYL

0,005 Mol der entsprechenden N-Tosyl-N-Alkyl-Verbindung werden mit 20 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt und 3 Stunden im siedenden Wasserbad gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch in 100 ml Eiswasser gegossen und unter intensiver Kühlung und kräftigem Rühren langsam mit konzentriertem Ammoniak versetzt, bis das Reaktionsprodukt ausfällt. (Es ist darauf zu achten, daß die Lösung schwach sauer bleibt, da sich im alkalischen Milieu der Niederschlag unter intensiver Blaufärbung irreversibel löst.) Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

	R = METHYL 14 a			R = n-PROPYL 14 c		
	R = METHYL 14 a			R = n-PROPYL 14 c		
Fp.:	gelbe Nadeln	gelbe Nadeln	gelbe Nadeln	gelbe Nadeln		
Summenformel:	135 ⁰ (Aethanol)	139 ⁰ (Aethanol)	139 ⁰ (Aethanol)	137 ⁰ (Aethanol)		
Mol. Gew.:	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₃	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₃		
Ausbeute:	223,3	302,3	302,3	316,4		
Ber. %:	75,3 d.Th.	80 % d.Th.	80 % d.Th.	35 % d.Th.		
Gef. %:	58,32 C, 5,53 H, 19,43 N	59,59 C, 6,00 H, 18,53 N	59,59 C, 6,00 H, 18,53 N	60,74 C, 6,37 H, 17,71 N		
	58,26 C, 5,47 H, 19,29 N	59,46 C, 5,95 H, 18,49 N	59,46 C, 5,95 H, 18,49 N	60,69 C, 6,25 H, 17,59 N		
	R = iso-PROPYL 14 d			R = n-AMYL 14 f		
	R = iso-PROPYL 14 d			R = n-AMYL 14 f		
Fp.:	gelbe Nadeln	gelbe Nadeln	gelbliche Nadeln	gelbliche Nadeln		
Summenformel:	145 ⁰ (Aethanol)	155 ⁰ (Methanol)	155 ⁰ (Methanol)	150 ⁰ (Aethanol)		
Mol. Gew.:	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₃	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₃	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₃	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₃		
Ausbeute:	316,4	330,4	330,4	344,4		
Ber. %:	42 % d.Th.	95 % d.Th.	95 % d.Th.	95 % d. Th.		
Gef. %:	60,74 C, 6,37 H, 17,71 N	61,80 C, 6,71 H, 16,96 N	61,80 C, 6,71 H, 16,96 N	62,77 C, 7,02 H, 16,78 N		
	60,70 C, 6,28 H, 17,50 N	61,62 C, 6,65 H, 16,83 N	61,62 C, 6,65 H, 16,83 N	62,51 C, 6,88 H, 16,53 N		

VI.5. 1,3-Dimethyl-5- [1-aminomethylen-2-N-(1-N',N'-dimethylpropyl)-amino] -barbitursäure · HCl (17)

gelbes Pulver

Fp.: 175° (Aethanol)

$C_{18} H_{25} N_5 O_3 \cdot HCl$

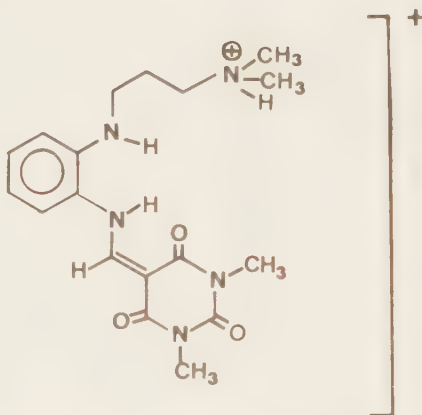
Mol. Gew.: 359,4 · HCl

Die Detosylierung der Verbindung **16** zu Substanz **17** wurde nach der unter VII.4. beschriebenen Methode durchgeführt.

Wegen ihrer Instabilität wird

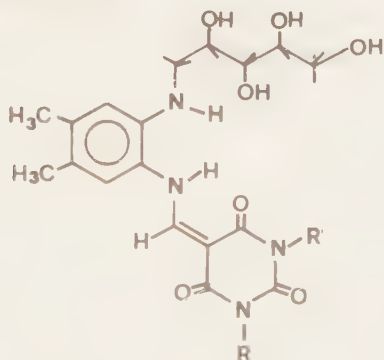
die erhaltene freie Base sofort in absolutem Aether aufgenommen und HCl-Gas eingeleitet. Es bildet sich ein hellgelber, flockiger Niederschlag. Er wird scharf abgesaugt und sofort in heißem Aethanol gelöst. Beim Erkalten fallen feine, gelbe Nadeln aus. Es wird abgesaugt und mit wenig kaltem Aethanol gewaschen.

Ausbeute: 73 % d. Th.



VI.6. 5-(1-Aminomethylen-2-N-D-ribitylamino-4,5-dimethyl-phenyl)-barbitursäure(20 a) bzw.

1,3-Dimethyl-5-(1-aminomethylen-2-N-D-ribitylamino-4,5-dimethyl-phenyl)barbitursäure(20 b)



a: R = H

b: R = CH₃

0,01 Mol 6-D-Ribitylamino-3,4-dimethyl-anilin (I) und 0,01 Mol Hydroxymethylen-barbitursäure bzw. 1,3-Dimethyl-hydroxymethylen-barbitursäure (II) werden getrennt in Methanol gelöst. Lösung (II) wird portionsweise zu Lösung (I) gegeben, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert (pH3) und ca. 4 Stunden rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer bis zur Trockne abgezogen. Der Rückstand wird aus H₂O / Kohle umkristallisiert.

20a

gelbe Kristalle

Fp.: 275⁰ (Zers.)

C₁₈ H₂₄ N₄ O₇

Mol. Gew.: 408,4

Ausbeute: 72 % d. Th.

Ber. % : 52,93 C, 5,90 H, 13,71 N

Gef. % : 52,68 C, 5,63 H, 13,55 N

20b

gelbe Kristalle

Fp.: 140⁰ (Wasser)

C₂₀ H₂₈ N₄ O₇

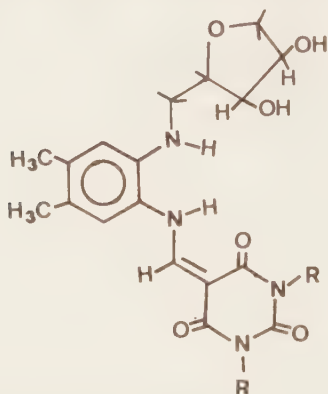
Mol. Gew.: 436,5

Ausbeute: 80 % d.Th.

Ber. % : 55,04 C, 6,49 H, 12,86 N

Gef. % : 54,86 C, 6,23 H, 12,54 N

VI.7. 5- [1-Aminomethylen-2-(3',4'-dihydroxy-2',3',4',5'-tetrahydro-5'-methylenamino)-4,5-dimethyl-phenyl] -barbitursäure(**21 a**) bzw. 1,3-Dimethyl-5- [1-aminomethylen-2-(3',4'-dihydroxy-2',3',4',5'-tetrahydro-5'-methylenamino)-4,5-dimethyl-phenyl]-barbitursäure(**21 b**)



a: R = H

b: R = CH₃

0,0025 Mol **20 a** bzw. **20 b** werden mit 20 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösungen zeigen nach kurzer Zeit eine tiefblaue Fluoreszenz. Die Umsetzung ist beendet, wenn eine Probe in Wasser gegeben bei vorsichtigem Versetzen mit konzentriertem Ammoniak einen bleibenden Niederschlag ergibt. Das Reaktionsgemisch wird dann wie folgt aufgearbeitet:

Die schwefelsaure Lösung wird unter zusätzlicher Kühlung in 100 ml Eiswasser gegossen. Anschließend wird unter intensivem Rühren langsam konzentrierter Ammoniak zugetropft. Im schwach Säuren beginnt sich ein gelber Niederschlag zu bilden. Die Zugabe von Ammoniak wird bis zur neutralen pH-Anzeige fortgesetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, in einen Scheidetrichter überführt, mit Wasser versetzt (Suspension) und mit n-Butanol (für R = H) bzw. mit Chloroform (für R = CH₃) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsver-

dampfer bis zur Trockne eingeengt.

Für **21a** (R = H):

Der Rückstand wird aus n-Butanol umkristallisiert.

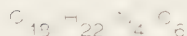
Für **21b** (R = CH₃):

Es wird ein braunes Öl zurückbehalten. Das Öl wird in wenig Methanol aufgenommen und mit Wasser versetzt, bis ein feiner gelber Niederschlag ausfällt.

21a

gelbe Nadeln

Fp.: 205⁰ (Zers.)



Mol. Gew.: 390,4

Ausbeute: 10 % d.Th.

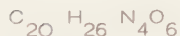
Ber. % : 55,38 C, 5,68 H, 14,35 N

Gef. % : 55,13 C, 5,42 H, 14,19 N

21b

gelbe Nadeln

Fp.: 200⁰ (Aethanol)



Mol. Gew.: 418,5

Ausbeute: 15 % d.Th.

Ber. % : 57,41 C, 6,26 H, 13,39 N

Gef. % : 57,35 C, 6,17 H, 12,55 N

VII. Darstellung von Benzylidenamino-urazilen

VII.1. 4-Amino-5-N-(2-nitro-benzylidenamino)-urazil (30 a)

hellrotes Pulver

Fp.: oberhalb 300°

$C_{11}H_9N_5O_4$

Mol. Gew.: 275,3

0,03 Mol 2-Nitrobenzaldehyd

werden in Aethanol gelöst und

mit Ameisensäure angesäuert (I).

Getrennt davon werden 0,03 Mol 5-Amino-6-formaminourazil in Aethanol suspendiert und zum Sieden erhitzt (II). Zu der siedenden Suspension (II) läßt man langsam Lösung (I) hinzutropfen. (pH kontrollieren und gegebenenfalls Ameisensäure ergänzen).

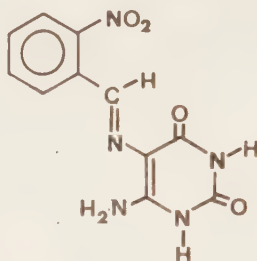
Das Reaktionsgemisch wird ca. 1 Stunde rückfließend erhitzt, bis die Lösung klar geworden und der pH konstant geblieben ist.

Die rote Lösung wird im Vakuum eingeeengt, der Niederschlag abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: 58 % d.Th.

Ber. % : 48,37 C, 3,20 H, 25,45 N

Gef. % : 48,98 C, 2,89 H, 25,93 N



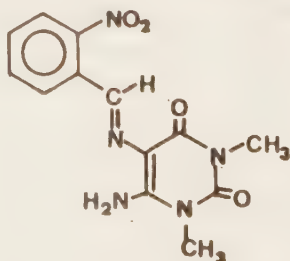
VII.2. 1,3-Dimethyl-4-amino-5-N-(2-nitro-benzylidenamino)-urazil (30 b)

dunkelrote Nadeln

Fp.: 253° (Aethanol)

$C_{13}H_{13}N_5O_4$

Mol. Gew.: 303,3



0,03 Mol 2-Nitrobenzaldehyd und 0,03 Mol 1,3-Dimethyl-5-amino-6-formaminouracil werden wie unter VIII.1. beschrieben umgesetzt. Der Niederschlag wird aus Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: 62 % d. Th.

Ber. % : 51,75 C, 3,95 H, 21,14 N

Gef. % : 51,48 C, 3,87 H, 20,86 N

VIII. Darstellung von Benzoylamino-urazilen

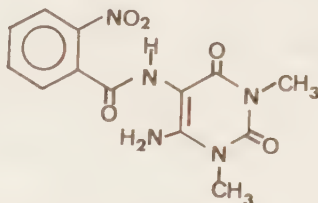
VIII.1. 1,3-Dimethyl-4-amino-5-(2-nitro-benzoyl-amino)-urazil (38)

weiße Nadeln

Fp.: oberhalb 300°

$C_{13} H_{13} N_5 O_5$

Mol. Gew.: 319,3



0,01 Mol 1,3-Dimethyl-5-amino-6-formaminourazil werden in siedendem Aethanol suspendiert. Es werden 0,02 Mol 2-Nitrobenzoylchlorid als Aethanol-Lösung hinzugetropft und das Reaktionsgemisch 5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Gegen Ende der Reaktionszeit fällt das Produkt aus. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Aethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 60 % d.Th.

Ber. %: 48,90 C, 4,10 H, 21,93 N

Gef. %: 48,77 C, 3,89 H, 21,85 N

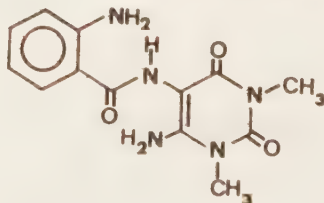
VIII.2. 1,3-Dimethyl-4-amino-5-(2-amino-benzoyl-amino)-urazil (34)

weiße Nadeln

Fp.: 293° (H_2O)

$C_{13} H_{15} N_5 O_3$

Mol. Gew.: 289,3



0,005 Mol von Verbindung **38** werden in Aethanol suspendiert und mit der 2,5-fachen Menge Hydrazinhydrat (80-100 %) versetzt. Die Lösung wird auf ca. 30-40° C erwärmt und eine katalytische Menge Raney-Nickel in kleinen Portionen zugegeben. Der Beginn der Reaktion wird durch Stickstoffentwicklung angezeigt. Wenn die Gasentwicklung nachläßt, wird erneut Katalysator hinzugefügt, bis keine Gasentwicklung mehr auftritt. Danach wird noch eine Stunde am Rückfluß erhitzt. Der Katalysator wird abgesaugt, die Lösung mit Aktivkohle aufgeköcht und heiß filtriert. Anschließend wird die Lösung eingeeengt und der Niederschlag aus Wasser umkristallisiert. (Wegen seiner Neigung zur Cyclisierung darf das Produkt nur sehr kurz erhitzt werden.)

Ausbeute: 55 % d.Th.

Ber. % : 53,97 C, 5,23 H, 24,21 N

Gef. % : 53,93 C, 5,18 H, 24,15 N

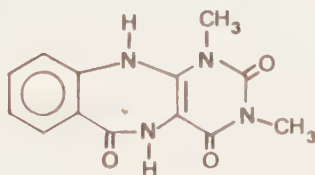
IX. 1,3-Dimethyl-11H-pyrimido-[4,5 : b] [1,4] -benzodiazepin-2,4,6-(1H, 3H, 5H)-trion (**36**)

gelbe Nadeln

Fp.: 251° (H₂O)

C₁₃ H₁₂ N₄ O₃

Mol. Gew.: 272,3



Die Substanz **34** wird in Wasser gelöst, mit einigen Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt und 1 Stunde rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen.

Ausbeute: 50 % d.Th.

Ber. % : 57,84 C, 4,44 H, 20,58 N

Gef. % : 57,28 C, 4,40 H, 20,55 N

Literaturverzeichnis

- 1) H. Fenner, Arzneimittel-Forsch. 20, 1815 (1970)
- 2) H. Fenner, Tetrahedron Letters (London) 1970, 617
- 3) D.E. O'Brien, L.T. Weinstock und C.C. Cheng, J. heterocycl. Chem. 7, 100 (1970)
- 4) H. Fenner, P. Michaelis, S. Ghisla und P. Hemmerich, Liebigs Ann. Chem. (in Vorbereitung)
- 5) H. Fenner und W. Bauch (unveröffentlichte Ergebnisse)
- 6) H. Fenner, H.H. Rössler, S. Ghisla und P. Hemmerich, Liebigs Ann. Chem. (in Vorbereitung)
- 7) H. Fenner, H.H. Rössler, H.J. Duchstein, Structure and Reactivity of 5-Deazaflavins, Flavins and Flavoproteins V. Int. Symp. San Francisco (1975) (im Druck)
- 8) H. Fenner, H. Motschall, S. Ghisla und P. Hemmerich, Liebigs Ann. Chem. 1974, 1793 - 1801
- 9) D. Edmunson, B. Barman und G. Tollin, Biochemistry 11, 1133 (1972)
- 10) J. Fisher und C. Walsh, J. Amer. chem. Soc. 96, 6548 (1974)
- 11) M. Schuman-Joms und L.B. Hersch, J. Amer. chem. Soc. 96, 4345 (1974)
- 12) L.J. Kricka und A. Ledwith, Chem. Reviews 74, 1 (1974)
- 13) H. Nyberg, C.W. Noell und C.C. Cheng, J. heterocycl. Chem. 2 (1), 110 (1965)
- 14) W. Ried und A. Draisbach, Chem. Ber. 92, 949-51 (1959)
- 15) F. Hunziker, H. Lauenauer und J. Schmutz, Arzneimittel-Forsch. 13, 324 (1963)
- 16) L. Claisen, Liebigs Ann. Chem. 89, 297 (1897)
- 17) J.W. Clark-Lewis und M.J. Thompson, J. Amer. chem. Soc. 2401 (1959)
- 18) H. Biltz, Chem. Ber. 45, 3674 (1912)
- 19) J. Cock und B. Moffat, J. Amer. chem. Soc. 90, 47 (1968)

- 20) C. Middleton, H. Buhle, J. Mc Nally und W. Zenger,
J. org. Chemistry 30, 384 (1965)
- 21) W. Hochreimer, Mh. Chem. 97, 823 (1966)
- 22) R. Gompper und T. Euchere, Chem. Ber. 99, 727 (1966)
- 23) H. Nozaki, D. Tunemoto, Z. Morita, K. Nakamura, K. Watanabe,
M. Takaku und K. Kondo, Tetrahedron Letters (London) 1967 , 4279
- 24) F. Hunziker, F. Künzle und J. Schmutz, Helv. chim. Acta
47, 1163-72 (1964)
- 25) A. Attar, H. Wamhoff und F. Korte, Chem. Ber. 106, 3524 (1973)
- 26) G. Menichi, Chemie Thérapeutique 1970, 422
- 27) H. Zemo und Y. Zasshi, Chem. Reviews 74, 199 (1954)
- 28) R. Henninger, Ann. Chimie (6) 7, 224
- 29) Le Roy F. Johnson und William C. Jankowki, Carbon ¹³NMR-Spektren,
Wiley Interscience, New York 1972, Spektr. N^O: 475
- 30) P.L. Warner und T.J. Bardos, J. med. Chem. 13, 407 (1970)
- 31) R.M. Cresswell und H.C.S. Wood, J. chem. Soc. (London)
1960, 4768
- 32) R.D. Haworth und A. Lapworth, J. chem. Soc. 123, 2987 (1923)
- 33) H. Fenner und P. Michaelis, Arch. Pharmaz. 305, 751-57
- 34) E.C. Taylor und F. Yoneda, Angew. Chem. Lut. Ed. Engl.
6(10), 878 (1967)
- 35) A. Furst, R.C. Berlo und S. Hooton, Chem Reviews 65, 51-68 (1965)

Lebenslauf

Am 25. Juni 1945 wurde ich als zweites Kind des Apothekers Heinrich Kimpeler und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Netzer, in Hochheim / a.M. geboren.

Von 1951 bis 1955 besuchte ich die Volksschule in Krefeld. Anschließend wechselte ich auf die Marienschule in Krefeld, wo ich am 13. Februar 1964 die Reifeprüfung bestand.

Nach zweijähriger Praktikantenzeit in der Hirsch-Apotheke in Krefeld legte ich am 18. März 1966 vor dem Prüfungsausschuß in Düsseldorf die Pharmazeutische Vorprüfung ab.

Im Wintersemester 1967/68 begann ich mit dem Pharmaziestudium an der Freien Universität Berlin. Die Pharmazeutische Prüfung bestand ich am 21. Oktober 1970.

Die Approbation als Apothekerin erhielt ich am 8. Oktober 1971.

Im Januar 1971 begann ich unter Anleitung von Prof. Dr. H. Fenner mit der vorliegenden Dissertation und bin seitdem Wissenschaftliche Assistentin an der Freien Universität Berlin.

Am 30. Dezember 1974 heiratete ich Dr. Detlef Langheim.

Meine akademischen Lehrer waren die Professoren:

Eiden, Fenner, Frömming, Hänsel, Jahr, Kreutzberger, Rehse, Riemschneider und Schenck.

